FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1968 N°

207

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Marc MATHIEU

né le 16 Mars 1938, à Neuilly

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

ETUDE SUR LA CORTICOTHERAPIE GENERALE OBTENUE PAR L'ADMINISTRATION PERCUTANEE DE DEXAMETHASONE

Président : Monsieur S. DE SEZE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Marc MATHIEU

né le 16 Mars 1938, à Neuilly

Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE _____

ETUDE SUR LA CORTICOTHERAPIE GENERALE OBTENUE PAR L'ADMINISTRATION PERCUTANEE DE DEXAMETHASONE

Président : Monsieur S. DE SEZE, Professeur.

EDITIONS A G E M P 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
—	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A ma Femme,

A mes Enfants,

A mes Beaux Parents,

A mes Frères.

A Monsieur le Professeur DE SEZE

Professeur de Clinique Rhumatologique à
la Faculté de Médecine.

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur JAYLE

Professeur de Biochimie Médicale

Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de toute notre
reconnaissance pour ses conseils.

A Monsieur le Docteur CHEVALLIER

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris,

Médecin Directeur du Centre de Cardio-Rhumatologie Infantile de Nanterre,

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans son élaboration.

Avec l'expression de notre très grande reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A mes Maîtres,

En témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.

Monsieur le Professeur DE SEZE,

Monsieur le Professeur GERMAIN,

Monsieur le Professeur AUQUIER,

Monsieur le Professeur MORIN,

Monsieur le Docteur GALMICHE,

Monsieur le Docteur GERBEAUX.

INTRODUCTION

Depuis l'antiquité, il est bien connu que certains produits, appliqués sur la peau présentent une efficacité thérapeutique.

Il a fallu attendre les travaux de ZONDEK en 1929 pour que cette thérapeutique soit l'objet d'une étude scientifique; celle-ci concernait au départ l'oestrogénothérapie (81).

Par la suite de très nombreuses études ont été consacrées à l'absorption cutanée de produits divers, soit dans le domaine de la thérapeutique, soit dans celui de la toxicologie.

Ces dernières années, on s'est beaucoup intéressé aux effets généraux de différents corticostéroïdes, appliqués sur la peau sous forme de pommade. Il s'agit de produits appliqués sur une peau malade, et les effets généraux de ce traitement sont considérés comme des effets secondaires nuisibles et qu'il faut éviter.

C'est à l'absorption de corticoïdes naturels et de synthèse à travers une peau saine que nous nous sommes intéressés en recherchant si cette absorption était réelle moyennant un solvant approprié, si cette voie est possible pour l'utilisation de la Dexaméthasone en corticothérapie générale; si le traitement effectué par cette voie comporte les mêmes effets thérapeutiques et les mêmes inconvénients que le médicament absorbé par voie générale.

Si la Dexaméthasone administrée par voie cutanée a les mêmes effets et les mêmes inconvénients que la Dexaméthasone administrée par voie orale, le résultat de notre étude serait de peu d'intérêt pratique, car la voie orale est, dans la majorité des cas, plus commode. Mais l'idée directrice de cette étude a été la recherche des modifications des propriétés de la Dexaméthasone lorsqu'elle est administrée sous cette modalité inhabituelle; cette hypothèse de travail est en accord avec les résultats des recherches de M. F. JAYLE (36) qui a montré que les oestro-

gènes administrés par voie sous-cutanée, orale ou transcutanée pouvaient avoir des propriétés variables en fonction du mode d'administration.

Nous étudierons successivement :

- les données actuelles sur l'absorption percutanée,

- l'absorption percutanée des hormones stéroïdes,

- l'absorption des dérivés cortisoniques,

- puis nous exposerons les résultats de notre étude sur l'absorption de la Dexaméthasone déposée sur la peau dans un solvant pénétrant.

oOo

ETUDE GENERALE SUR L'ABSORPTION PERCUTANEE

Bien que le rôle essentiel de la peau soit d'isoler l'organisme du milieu extérieur, et, entre autres, d'empêcher la pénétration des substances qui peuvent venir à son contact, la barrière cutanée peut être traversée soit par des molécules douées de propriétés particulières, soit par des produits variés sous réserve de créer pour eux des conditions favorables à la pénétration (77).

Comme l'indique ROTHMAN (54), l'expression absorption percutanée sert à décrire le passage d'une substance exogène au travers de la peau dans toute son épaisseur, suivi de sa pénétration dans le courant circulatoire.

Nombre de substances ne sont absorbées que par la portion en voie de desquamation de la couche cornée; cette portion comporte entre les lamelles cornées superficielles, de larges intervalles suffisant pour laisser passer des agrégats moléculaires de grande dimension : si la pénétration s'arrête là, la peau peut être modifiée (colorée, durcie, ramollie....) mais il ne peut y avoir aucun retentissement général sur l'organisme; la pénétration dans la peau n'est donc pas synonyme de l'absorption cutanée.

Le siège de l'absorption des médicaments qui traversent la peau est toujours discuté.

Selon BARR la couche cornée se comporte comme une éponge retenant l'agent pénétrant (3). ROTHMAN pense que la pénétration se produit à travers de larges pores dans la kératine (53, 54). HADGRAFT n'admet pas l'absorption à travers la couche cornée (32). A l'appui de cette conception viennent les études auto-radiographiques de SCOTT qui indiquent que l'absorption est bien moindre à travers une peau épaissie, lichenifiée (58). Nous envisagerons successivement la constitution de la barrière cutanée et les possibilités de la franchir, puis nous verrons les substances qui sont susceptibles de modifier la pénétration des médicaments à travers la peau.

I - LA BARRIERE CUTANEE ET LES VOIES DE PENETRATION :

La barrière cutanée est formée par la barrière épidermique trouée par les follicules pileux et les canaux excréteurs des glandes sudoripares. La barrière épidermique comprend, de l'extérieur vers l'intérieur :

- le film lipidique de la surface cutanée,
- la couche cornée,
- la zone barrière de Rein,
- la couche de Malpighi et la jonction dermo-épidermique.

a) - Les lipides de la surface cutanée :

Ils forment un film constitué par la sueur, les lipides des cellules cornifiées et le sébum. La richesse de ce film en cholestérol et en cire lui donne un pouvoir émulsionnant : non seulement, il est perméable aux composés liposolubles, mais en présence d'eau ou de solutions aqueuses, l'émulsion peut être inversée, la phase lipidique devient dispersée et la phase aqueuse arrive au contact de la couche cornée; ainsi les lipides de la surface cutanée ne font que retarder l'absorption des produits hydrosolubles.

b) - Le stratum corneum ou couche cornée :

Cette couche est perméable car elle est formée, d'une part de kératine qui peut absorber de grandes quantités d'eau ou des substances polaires en solution; d'autre part de lipides et de cholestérol localisés dans les cellules cornifiées qui peuvent absorber des composés lipophiles. De plus, comme la couche cornée a une épaisseur non négligeable, elle peut assurer le stockage des substances qu'elle dissout et leur diffusion lente dans les systèmes lymphatique et vasculaire (77).

c) - La zone barrière de Rein :

L'existence d'une membrane ténue et relativement imperméable dite "membrane-barrière" fut évoquée il y a une quarantaine d'années par deux savants allemands, la physiologiste REIN et le dermatologue KELLER à la suite d'expériences d'électro-physiologie restées classiques.

Cette barrière a été isolée récemment par un physiologiste spécialiste de la peau, A. SZAKALL qui se servit pour la desquamation de ruban adhésif: il a montré que cette barrière est efficace, mais qu'elle n'est pas absolument imperméable à l'eau, aux électrolytes, et aux autres composés polaires, en revanche, elle est beaucoup plus accessible aux substances non polarisées ou aux substances de polarité faible et liposoluble. On peut supposer que ces médicaments de polarité faible se dissolvent dans les couches lipidiques du derme.

La nature de cette barrière est mal connue : barrière chimique, barrière électrique à la jonction des cellules vivantes et cellules mortes; elle donne lieu à des discussions, mais on ne nie pas son existence comme premier facteur déterminant de la perméabilité cutanée vis-à-vis des médicaments.

d) - La couche de Malpighi et la jonction dermo-épidermique :

Une fois franchie la barrière épidermique, les substances absorbées doivent traverser la couche de Malpighi et la jonction dermo-épidermique, mais les études faites sur ce point montrent que la couche de Malpighi ne s'oppose pas à la pénétration plus profonde des substances qui ont traversé l'épiderme dans ses couches superficielles.

e) - Les follicules pileux et les glandes sudoripares :

Que vaut la barrière cutanée puisque cette barrière est trouée d'une part par les follicules pileux, d'autre part par les canaux excréteurs des glandes sudoripares ?

Il semble que les canaux excréteurs des glandes sudoripares ne jouent aucun rôle dans l'absorption percutanée.

Les follicules pileux peuvent être une voie de pénétration élective. Le médicament appliqué à la surface de la peau se dépose à la base du poil et s'infiltre entre la tige du poil et la gaine folliculaire. La substance pénètre ainsi dans le canal de la glande sébacée puis dans les cellules glandulaires qui sont très perméables; elle atteint ainsi la circulation générale en évitant la barrière épidermique. Il faut remarquer que le sébum de nature lipidique, riche en cholestérol permet l'accès, non seulement aux substances lipophiles, mais aussi, dans certaines conditions, à la faveur de l'émulsion de substances lipidiques dans une phase aqueuse, il est possible que des substances hydrosolubles puissent traverser la peau. Pour qu'un produit soit absorbé par la voie pilo-sébacée, il suffit ou bien qu'il soit liposoluble ou bien qu'il se présente sous une forme d'émulsion qui va pénétrer dans le sébum.

f) - Importance relative des deux voies de pénétration :

Il existe donc à côté de la voie trans-épidermique, une voie trans-folliculaire qui permet l'absorption des médicaments et de divers produits. De nombreuses discussions ont encore lieu pour savoir quelle est la voie la plus importante entre ces deux voies trans-folliculaire et trans-épidermique.

Certains auteurs admettent uniquement l'absorption par les follicules pilo-sébacés, les glandes sébacées et sudoripares, et non la traversée de l'épiderme. Ils considèrent que lorsque l'on retrouve les produits absorbés dans l'épiderme, c'est en

raison d'une diffusion rétrograde qui se produit dans la partie profonde de l'épiderme sous la couche cornée imperméable (12).

Mais la plupart des auteurs admettent que les électrolytes et certains métaux lourds passent par la voie transfolliculaire et que les substances liposolubles vont traverser aussi bien les follicules pilo-sébacés que la barrière cutanée épidermique.

SCOTT (58) a mis en évidence la pénétration de l'hydrocortisone marquée au carbone 14 à travers l'épiderme, par autoradiographie. Après une heure de contact, il se produit une imprégnation de l'épiderme qui atteint les couches basales au bout de deux heures. En six heures, le composé pénètre dans le derme et atteint les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Du fait que la concentration radio-active dans le derme qui entoure les annexes n'est pas plus élevée que dans le derme situé sous l'épiderme, les auteurs estiment que l'absorption se fait à la fois par l'épiderme et par les appareils pilo-sébacés.

II - NATURE DU VEHICULE ET ABSORPTION DES MEDICAMENTS:

L'absorption d'un médicament appliqué sur la peau dépend d'une part du médicament lui-même, d'autre part de la nature du véhicule dans lequel il a été éventuellement incorporé.

SHELMIRE (61) considère que la pénétration percutanée des substances dépend pour beaucoup de l'effet du véhicule sur la peau.

Il classe les véhicules en plusieurs catégories :

- les substances huileuses,
- les lipides,
- les émulsions,
- les glycols,
- les alcools
- les essences volatiles

Les différences qui existent dans la pénétration de ces solvants dépendent de la solubilité des produits incorporés à ces excipients. Le véhicule utilisé doit être choisi en fonction du médicament que l'on désire faire pénétrer.

Mais quelles sont les fonctions essentielles du véhicule ?

- d'une part, l'hydratation de la peau qui facilite la pénétration,

- d'autre part, la diffusion du médicament du véhicule vers la peau, ce qui dépend du degré de solubilité du produit, (celle-ci est d'ailleurs plus rapide quand le médicament est à l'état moléculaire), de sa concentration (et la vitesse de pénétration est di-

rectement proportionnelle à la concentration), car il y a pénétration quand il y a un gradient de concentration entre la peau et le véhicule.

D'une manière générale, selon VALETTE (73), les excipients classiques, tels que vaseline et lanovaseline ne sont aucunement favorables à la pénétration à travers la peau. Par contre, un excipient anhydre, constitué par un mélange de p-cymène et de polyéthylène, a un très fort pouvoir pénétrant.

En ce qui concerne les hormones stéroïdes qui ont été très étudiées, il a été démontré de façon générale (ITON HAJAZU et KON, 1937, EMMENS 1941, ZONDEK et SULMAN 1939), que l'application sur la peau de solutions préparées au moyen de liquides volatils comme l'éther ou l'alcool, est beaucoup plus favorable à l'absorption de ces hormones que leur application sous forme de solution huileuse ou de pommade grasse (73). Ces constatations ont donné lieu à des études approfondies.

M. KATZ et Z. I. SHAIKH (38), indiquent qu'il existe une relation entre le degré d'absorption percutanée d'une substance et son coefficient de partage, c'est-à-dire le rapport entre sa solubilité dans l'eau et sa solubilité dans les graisses : les substances qui combinent une solubilité dans les solvants des graisses à une solubilité modérée dans l'eau sont solubles dans le sébum, pénétrent rapidement dans la peau, et de là diffusent dans le milieu intérieur. M. F. JAYLE (35) indique que les liquides les plus pénétrants sont les solvants miscibles à l'eau de nature alcoolique ou glycolique. Leur pouvoir de pénétration peut être considérablement augmenté par l'adjonction de certaines essences et de substances phénoliques ou thiophéniques.

D'autre part, VALETTE et CAVIER estiment que les essences volatiles (eucalyptol) ont le pouvoir de pénétration le plus puissant. Le véhicule, une fois évaporé, laisse à l'intérieur des follicules pileux un précipité d'hormones qui est plus rapidement résorbé qu'une solution huileuse.

D'autres éléments favorisent l'absorption : d'abord les substances hyperémiantes comme le camphre ou les salicylates (35). Mais il faut noter aussi le rôle de l'hydratation de la couche cornée. VICKERS (74), indique que divers stéroïdes appliqués sur la peau sous forme de pommade ou en solution alcoolique sont accumulés dans le stratum cornéum et on peut augmenter la perméabilité de la peau en hydratant la couche cornée : l'augmentation du degré d'hydratation de celle-ci normalement de 10 % provoquerait un élargissement des pores et une modification des charges électriques de la couche cornée permettant le passage de substances normalement peu absorbées.

L'augmentation de la chaleur cutanée et l'augmentation de l'humidité cutanée sont obtenues simultanément par un moyen particulier qui est le pansement occlusif, lequel vient d'être l'ob-

jet de nombreuses études récentes à propos de son utilisation en dermatologie (21, 56). Les études faites avec l'absorption de l'hydrocortisone, de la prednisolone, de l'acétate de méthylprednisolone etc.... ont montré qu'en l'absence de pansement occlusif, l'absorption systémique des substances déposées sur la peau est minime et.

Au contraire, pour faire pénétrer à travers la peau une quantité importante de substances, il est nécessaire de recourir à cette modalité du pansement occlusif.

En résumé, on voit que le véhicule joue un rôle dans l'absorption des médicaments appliqués sur la peau et que le meilleur véhicule est un solvant volatil, solvant des graisses, miscible à l'eau dont l'action peut être encore accrue par l'échauffement et l'humidification de la peau.

III - LES DIVERSES SUBSTANCES ABSORBEES

De nombreuses études ont été faites sur les diverses substances capables de traverser le revêtement cutané. Du travail effectué par M. GUILLOT et G. VALETTE (31) nous retiendrons les points suivants.

L'eau pure ou salée n'est pas absorbée, elle peut imbiber un peu la peau notamment dans les zones avec couche cornée épaisse. L'iode, le soufre, le mercure peuvent passer dans certains solvants.

Les électrolytes ne sont absorbés que de façon exceptionnelle: seuls les sels de métaux lourds (plomb, mercure), les sels métalliques d'acides gras, d'une façon générale les sels peu ionisés, et liposolubles traversent facilement l'épiderme.

Les essences végétales (essence de thym, d'eucalyptus, de térébenthine, de cyprès) traversent bien la peau et on peut en faire la preuve en s'en servant comme solvant d'un toxique tel que l'aconitine, ce qui entraîne la mort rapide de la souris.

Les solvants organiques sont doués d'un pouvoir de pénétration très élevé vis-à-vis de la peau : ceci est vrai en particulier de l'éther et du chloroforme, et à moindre degré de l'alcool.

En ce qui concerne les huiles, les graisses, et les divers excipients pour pommade, il semble que la plupart ne facilitent l'absorption des substances auxquelles ils sont incorporés que dans la mesure où ils facilitent la friction : il s'agit donc d'une action purement mécanique. Il semble que seuls les solvants émulsionnés peuvent être directement absorbés avec les médicaments qui y sont incorporés. Le fait de réaliser la dissolution d'un principe actif dans un mélange d'une phase aqueuse et d'une phase lipi-

dique mutuellement dissoutes est une formule qui favorise au plus haut point la pénétration cutanée.

En ce qui concerne les corps phénoliques, on peut faire à propos du phénol la remarque de ROTHMAN, selon laquelle toute substance douée d'un effet caustique sur les tissus est absorbée beaucoup moins lorsqu'elle est appliquée à forte concentration qu'à faible concentration. En effet, l'effet caustique aboutit à une coagulation des protéines de la peau qui diminue la perméabilité. L'acide salicylique est un cas particulier : il est absorbé en solution aqueuse, alcoolique, éthérée, ou en pommade et cela parce que cet acide est volatil et émet suffisamment de vapeur à 37° pour être absorbé.

L'étude de la pénétration des hormones à travers la peau a fait l'objet de nombreux travaux. Nous reviendrons sur la pénétration des stéroïdes. En ce qui concerne les hormones hydrosolubles, des résultats contradictoires ont été obtenus concernant l'insuline.

Diverses vitamines peuvent aussi traverser la peau. ELLER et WOLFF ont signalé que sous forme de pommade, de crème, les vitamines A et D sont absorbables par la peau et peuvent produire expérimentalement par cette voie des accidents graves d'hypervitaminose. MANDELBAUM et SCHLESSINGER en mesurant l'adaptation à l'obscurité ont également montré chez l'homme l'activité d'un traitement percutané à la vitamine A.

Des vitamines hydrosolubles : acide ascorbique, thiamine peuvent aussi être absorbées (31).

L'absorption percutanée de toutes ces substances peut avoir des effets variés en pratique courante :

- tantôt il s'agit de réaction allergiques locales, ce qui suppose que la substance déposée sur la peau a pu traverser la barrière sous cornée pour réagir avec les cellules vivantes de l'épiderme,

- tantôt il s'agit d'intoxication : par les insecticides le gaz cyanhydrique, le mercure.....

- il peut s'agit aussi d'effet thérapeutique, et on peut utiliser par voie percutanée, différentes substances, soit dans un but thérapeutique loco-régionale, soit dans un but de thérapeutique générale.

Des exemples de thérapeutique loco-régionale sont donnés par les essais d'utilisation de la digitaline dans un solvant cutané approprié pour agir sur les télangiectasies, les micro-varices, etc.... (A. WASILIEWSKI - 76).

De la même manière on a pu utiliser la L thyroxine pour agir sur le métabolisme cutané. Fait particulier, l'étude de la L thyroxine marquée à l'iode radio-actif chez le rat thyréoprive en état d'hypothyroïdie montre que la thyroxine se fixe dans l'épaisseur de la peau et ne passe pas dans la circulation générale, ce qui fait que l'on n'observe aucun phénomène d'hyperthyroïdie (observations faites par le Pr. R. MICHEL). En effet, tous les organes prélevés ne sont absolument pas radio-actifs une heure, six heures et vingt-quatre heures après l'application du produit. De même, après application percutanée de la L - thyroxine, l'étude des variations de la consommation d'O_2 et du rythme cardiaque montre qu'il n'existe aucune différence significative.

La voie percutanée peut être utilisée aussi pour une action thérapeutique générale. Ce sont surtout les hormones génitales qui sont utilisées en ce sens. En ce qui concerne les cortico-stéroïdes, les effets généraux observés au cours des traitements locaux ont été jusqu'à présent surtout considérés comme des effets fâcheux non recherchés au cours de la thérapeutique.

oOo

L'ABSORPTION DES HORMONES STEROIDES

Nous envisagerons successivement la pénétration des hormones et le rôle du solvant, l'importance de la dose administrée, les applications pratiques qui ont été faites de cette pénétration cutanée, enfin le mécanisme d'action des hormones administrées par cette voie.

I - LA PENETRATION DES HORMONES STEROIDES : ROLE DES SOLVANTS.

L'activité biologique des hormones stéroïdes appliquées sur la peau est connue depuis longtemps. Les premiers faits démonstratifs ont été rapportés par B. ZONDEK en 1929 au sujet de la folliculine (80), et cet auteur a précisé ultérieurement que l'activité biologique de cette hormone appliquée sur la peau normale de rate castrée était maximum lorsqu'on utilisait des solvants des lipides pour cette administration. Les études de GOLDZIEHER constatent que 15 % des oestrogènes sont absorbés en solution huileuse et 100 % en solution alcoolique.

De nombreux auteurs ont confirmé ces faits expérimentaux et ont observé des faits analogues en clinique humaine, tant avec les oestrogènes qu'avec d'autres stéroïdes. GOLDZIEHER dit que "l'absorption cutanée des oestrogènes est une réalité", et rapporte l'observation d'un homme de 44 ans employé depuis dix-huit mois, dans un laboratoire, à l'extraction d'oestrogènes dans l'urine. Ses mains baignaient dans la solution alcoolique de folliculine. Six mois après, apparition d'une augmentation de volume des glandes mammaires d'une impuissance et d'une atrophie des testicules. Dans les urines, élimination de 184 gammas par jour d'oestrogènes. Un mois plus tard, après arrêt de travail, on ne trouve plus que 11 gammas de folliculine (29).

De même l'administration locale des stéroïdes progestatifs, en solution dans l'Ethanol ou introduits dans une crème de base,

déclenche la prolifération de l'endomètre utérin de lapines impubères traitées aux oestrogènes et ainsi inhibe l'ovulation.

EMMENS trouve qu'une solution benzénique est mieux absorbée qu'une teinture alcoolique pour la progestérone (19).

LEIGHTY et WACK notaient une petite différence dans l'efficacité locale de progestatifs, dissouts dans l'huile, ou dans un mélange Ethanol-Glycérol. Il faut retenir les études de M. F. JAYLE (33, 35, 36), celles de VALETTE et CAVIER (70, 71). Ces derniers auteurs ont constaté que l'application sur la peau d'une souris surrénalectomisée d'acétate de Desoxycorticostérone en solution dans l'eucalyptol (0,4 mg par jour) permet la survie de 80 % des animaux au bout de vingt et un jours. Ils ont montré aussi que la capacité de travail musculaire du rat surrénalectomisé se rétablit de façon identique après administration de 1 mg par jour de D. O. C. A. pendant quatre à cinq jours, que l'hormone ait été donnée par injection d'une solution huileuse ou par application cutanée d'une solution dans l'eucalyptol (31). M. F. JAYLE (33), a montré que le solvant n'est qu'un des éléments du problème : en effet dans le même solvant pénétrant l'activité des oestrogènes naturels est approximativement triplée par l'introduction percutanée, alors que le dérivé estérifié, le benzoate de folliculine, est nettement plus actif par la voie injectable.

RINGLER remarque aussi le rôle de la structure chimique du progestatif de synthèse, administré par voie cutanée. En effet, certains bloquent l'ovulation alors que d'autres n'ont aucun effet. Il faut donc tenir compte dans l'étude de l'efficacité thérapeutique des produits administrés par voie percutanée, non seulement du solvant qui doit favoriser la pénétration, mais aussi de la structure chimique du produit qui peut intervenir d'une façon difficilement prévisible. Ainsi pour BAKER, la barrière cutanée n'est pas la même pour les oestrogènes et pour la progestérone (1).

II - ROLE DE LA DOSE DANS L'OBTENTION D'UNE ACTION GENERALE.

DAVID et ses collaborateurs (15) ont procédé chez des cobayes à des applications locales de Diéthylstilboestrol sur le mamelon et l'aréole d'un des deux côtés, tandis que l'autre côté servait de contrôle et n'était traité que par une simple application d'huile de sésame. Dans un premier essai, ils ont obtenu un effet unilatéral, à savoir une augmentation de volume du mamelon et une pigmentation de l'aréole du côté expérimental, sans aucun effet de l'autre côté. Puis en appliquant une dose légèrement supérieure, ils ont enregistré un effet bilatéral de l'absorption percutanée. Ainsi le médicament appliqué sur la peau a d'abord un effet local et ensuite un effet général si la posologie est suffisante.

III - APPLICATIONS PRATIQUES

Les constatations précédentes ont conduit à des applications thérapeutiques, les unes visant un effet local sur un récepteur, les autres un effet général.

Ainsi la voie percutanée a été utilisée pour obtenir le blocage de la lactation par application sur le sein d'une solution à base d'oestrogènes. En effet, en 1954, NOTTER et CATTIN utilisent pour la première fois la voie percutanée pour inhiber la montée laiteuse.

BARA conclut, dans sa thèse (2), "l'administration percutanée d'oestrogènes mérite une place de choix; il s'agit d'une voie nouvelle qui présente l'avantage d'être simple, indolore, dénuée des inconvénients imputables aux autres voies. Le traitement anodin, ne perturbe guère l'équilibre hormonal du post-partum. Son efficacité, à la seule condition qu'il soit précoce, est remarquable, au moins égale, sinon supérieure aux meilleures méthodes employées, jusqu'à ce jour pour inhiber la sécrétion lactée". De plus, les études d'ELLER (17), montrent qu'il n'y a aucune modification cutanée au point d'application chez les jeunes femmes encore réglées.

A. NETTER et J. Ch. WEILL-FAGE ont montré l'efficacité d'une solution d'oestrogènes appliquée sur la peau pour traiter les troubles généraux observés chez des femmes castrées ou ménopausées : l'efficacité de ce traitement a été montrée par l'évolution des signes fonctionnels et par les frottis vaginaux, qui évoluent vers une formule d'activité oestrogène lorsqu'au départ la formule est d'inactivité.

F. SIGUIER, M. F. JAYLE et BERTHAUX, en 1950 ont montré également que l'on pouvait traiter des asthénies cryptogénétiques par l'administration percutanée d'hormones androgéno-corticales. Chez vingt cinq malades, deux tiers avaient une diminution considérable du taux des 17 cétostéroïdes. L'administration percutanée à base de testostérone, d'acétate de Désoxycorticostérone, a amené une amélioration clinique très nette et un relèvement notable du taux des 17 cétostéroïdes urinaires (48).

IV - MECANISME D'ACTION

On a beaucoup discuté le mode d'action des hormones stéroïdes administrées par voie percutanée, et diverses remarques ont été faites.

D'abord on constate que la voie percutanée réalise un véritable stockage périphérique à partir duquel les produits vont diffuser lentement dans l'organisme. RINGLER explique l'activité prolongée de la progestothérapie percutanée par le fait que la peau

retiendrait les stéroïdes et formerait une sorte de réserve prolongeant ainsi la durée de l'action biologique.

D'autre part, on a remarqué que lors de l'administration percutanée il arrivait une dose au delà de laquelle la réponse reste identique comme s'il se produisait une véritable saturation du derme : cette constatation a été faite notamment par M.F. JAYLE pour la projestérone.

Quand on parle de la dose administrée, il s'agit bien entendu de la dose de médicament appliquée sur la peau, ce qui ne veut pas dire que cette dose sera entièrement absorbée. M.F. JAYLE, S. VANDEL et B. DESFOSSES estiment que seulement dix à vingt pour cent des stéroïdes appliqués sur la peau traversent celle-ci. BAKER et GOLDZIEHER ont remarqué que l'excrétion des métabolites oestrogéniques urinaires marqués, après application cutanée est moins élevée qu'après une prise orale, intra-musculaire ou intraveineuse; par contre ce phénomène n'est pas retrouvé avec la progestérone.

Comme on constate à égalité de dose administrée par voie percutanée et par voie générale une identité d'effet pour un certain nombre de produits, on est obligé d'admettre que la voie percutanée est pour ces produits, cinq à dix fois plus active, et ceci pour des raisons encore mal précisées. JAYLE et ses collaborateurs soulignent le rôle probable de la lenteur de l'absorption percutanée qui assure une imprégnation plus continue de l'organisme que celle obtenue par les autres voies. On peut rapprocher ces constatations de celles qui ont été faites depuis de nombreuses années avec l'ACTH : on sait en effet, qu'en administrant en goutte à goutte intraveineux ce médicament dans une perfusion coulant en six à huit heures, on obtient avec une dose de 10 à 15 mg d'ACTH les mêmes résultats qu'en utilisant des doses de l'ordre de 100 mg, en quatre injections intra-musculaires quotidiennes, fait qui montre bien que l'administration d'un médicament à dose minime, mais continue, peut avoir des effets aussi élevés qu'une dose beaucoup plus importante utilisée de façon discontinue. M.F. JAYLE donne un argument supplémentaire en indiquant que les hormones génitales et corticosurrénales, appliquées sur la peau dans un solvant pénétrant ont à peu près la même activité quelorsqu'on injecte dans le tissu cellulaire sous cutané leurs dérivés estérifiés; il interprète cette constatation de la façon suivante : si l'on utilise les produits estérifiés en injections, c'est parce que ces produits ont une action plus puissante et cette action plus forte est liée au fait que leur diffusion est plus lente, car elle implique au préalable, l'hydrolyse par les diastases tissulaires du dérivé estérifié; ainsi, la voie percutanée réalisant une administration très lente du produit a le même résultat que l'estérification du médicament suivie de son injection sous-cutanée (33).

Cette notion de stockage cutané, puis de lente diffusion ne suffit pas à expliquer toutes les particularités de cette voie d'administration des médicaments. Deux faits sont à signaler : d'une part l'action très puissante sur les récepteurs au contact desquels l'administration est faite, d'autre part des effets généraux qui peuvent être différents de ceux obtenus par les autres voies d'administration.

FUSSGANGER a montré que pour obtenir un même accroissement de la crête du chapon, il faut cinquante fois moins d'hormone lorsqu'elle est appliquée localement en solution, que lorsqu'elle est injectée dans les muscles (cité par 31).

C. BARA a montré qu'une même dose d'oestrogène utilisée pour freiner la montée laiteuse était efficace lorsqu'elle était appliquée sur le sein alors qu'elle était inefficace lorsqu'elle était appliquée au pli du coude. D'autre part, il est possible que les produits administrés par voie percutanée aient des actions générales un peu différentes que ceux administrés par d'autres voies, et JAYLE (35) a remarqué que l'on observait avec l'administration percutanée d'oestrogène ou de progestérone, des effets évoquant une stimulation hypo-thalamo-hypophysaire avec une action sur le psychisme et d'une manière générale sur le système nerveux central et périphérique plus marquée par cette voie d'administration que par les autres.

Tous les travaux dont nous venons de parler concernent l'absorption des hormones stéroïdes génitales. Des travaux très nombreux ont été faits concernant l'administration des cortico-stéroïdes et nous allons les exposer séparément.

oOo

L'ABSORPTION DES PRODUITS CORTISONIQUES.

L'étude de l'absorption des produits cortisoniques appliqués sur la peau a surtout été faite dans la perspective des inconvénients pouvant résulter de l'usage des topiques cutanés contenant ces médicaments.

Nous envisagerons successivement les constatations cliniques, les études biologiques et en particulier celles concernant l'évolution du taux des cortico-stéroïdes plasmatiques et urinaires, et enfin nous verrons les résultats qui ont été obtenus en utilisant des médicaments dont on a pu suivre le devenir à l'aide d'éléments radioactifs.

I - CONSTATATIONS CLINIQUES

Beaucoup d'auteurs ont, pendant un certain temps, nié ou minimisé l'action systémique de la corticothérapie cutanée.

FLEISCHMAYER n'observe après une application massive (au total 8. 750 à 95. 000 mg d'hydrocortisone), prolongée 3 à 20 mois d'acétate d'hydrocortisone, chez 19 malades avec dermatose, qu'un minimum de manifestations cliniques d'hypercorticisme avec hypertrichose, oedème, gain de poids ou visage lunaire (23).

GOLDMAN et COHEN (28) n'observent aucune modification clinique d'ordre général, chez de nombreux malades traités par des pommades à la Fluocinolone, à la Flurandrénolone et à la Triamcinolone.

SULZBERGER et ses collaborateurs, en 1953, étudièrent des malades atteints d'affections dermatologiques et traités avec un topique à l'acétate d'hydrocortisone : ils n'observèrent aucun effet clinique systémique fâcheux, mais notèrent l'amélioration de la dermatose à distance du lieu d'application de l'hydrocortisone. Ils

discutèrent cette constatation en pensant à l'extension possible de l'application cutanée par inadvertance du fait des vêtements ou des draps, mais ils n'excluaient pas cependant une action systémique (67)

D'autres auteurs mirent l'accent sur les accidents; en particulier ceux que l'on peut observer avec des produits fluorés, mais même avec les autres produits cortisoniques. Soit accident de rétention hydrosodée : ainsi LIVINGOOD et ses collaborateurs décrivirent un oedème de la face et des jambes, une diminution du taux du sodium urinaire chez les malades soumis à un régime alimentaire stable et traités par un topique à la Fluodrocortisone (41). FEINBLATT rapporte le cas d'un nouveau-né prématuré de 1,760 kg qui a été traité par une crème contenant de l'hydrocortisone, parce qu'il présentait une épidermolyse bulleuse : le traitement a duré huit jours et demi, dès le quatrième jour est apparue une respiration rapide avec distension abdominale, prise de poids et oedème des membres inférieurs; on s'aperçut qu'on avait utilisé 120 g de lotion, soit 300 mg d'hydrocortisone appliqués sur la peau du bébé (21).

On a rapporté aussi les faits de retard de croissance: FANCONI a publié un cas de retard de croissance chez un enfant atteint d'eczéma généralisé et traité par onction de tout le corps avec un liniment contenant 1 % d'hydrocortisone, deux fois par jour, de l'âge de neuf mois à l'âge de douze mois; la croissance se rétablit après l'arrêt du traitement (20).

BENSON et ses collaborateurs ont rapporté le cas d'un garçon de 5 ans et demi avec eczéma chronique qui fut traité pendant 16 mois avec un liniment, contenant 1 % d'hydrocortisone alcoolique. Ce garçon, non seulement fut retardé dans sa croissance, mais se présenta à l'hôpital avec des signes d'hypertension intra-crânienne bénigne considérée comme une complication de la thérapeutique stéroïde : ces troubles disparurent en quelques jours à l'arrêt du traitement, avec d'abord disparition de l'oedème papillaire (5).

On a aussi signalé des manifestations de privation à l'arrêt du traitement cortisonique par voie percutanée, ces faits ont été constatés notamment par SCOGGINS (57).

II - CONSTATATIONS BIOLOGIQUES

L'étude de l'évolution des éosinophiles circulants après administration percutanée d'hydrocortisone a donné lieu à des résultats négatifs : SMITH a constaté ainsi qu'il n'y avait aucun changement significatif dans la numération des éosinophiles, chez sept malades atteints d'une dermatose généralisée; il a conclu qu'il n'y avait pas une absorption suffisante du médicament à travers la peau pour produire une chute des éosinophiles circulants (64).

DANTO et MADDIN rapportèrent un échec semblable avec l'absencede chute des éosinophiles sanguins en réponse à l'administration percutanée d'acétate d'hydrocortisone(cité par 21).

En fait, FEINBLATT(21) a critiqué ces résultats : il a rappelé que la diminution des éosinophiles circulants a été acceptée dans le passé comme un témoin dutaux d'hormone hydrocortisone-like circulant dans le sang. En fait, il rappelle que la quantité d'hydrocortisone nécessaire pour provoquer une baisse des éosinophiles n'a jamais été bien précisée : et beaucoup ont insisté sur la variabilité et la labilité du nombre des éosinophiles, et l'absence de valeur de cette méthode pour apprécier le taux des 17 hydroxy-corticostéroïdes.

Le dosage direct des 17 hydroxy-stéroïdes a été étudié. WITTEN et ses collaborateurs étudièrent l'absorption d'un topique à l'hydrocortisone en comparant dans le sang et l'urine le taux des 17 hydroxy-stéroïdes, d'une part après application du topique, d'autre part après ingestion orale d'hydrocortisone. Les résultats ne montrèrent pas de modifications significatives dans les taux avant et après application cutanée, aussi bien pour les hydroxy-corticoïdes sanguins que urinaires; par contre, on notait une augmentation significative de ces taux chez tous les sujets après administration orale; les auteurs font toutefois une réserve sur l'interprétation de ce résultat en indiquant qu'il est possible que l'hydrocortisone absorbée soit convertie en un autre composé ou aboutisse à d'autres molécules non détectables par leur méthode (79). JAYLE remarque que l'étude des 17 hydroxy-stéroïdes n'est pas possible après administration de prednisone et de prednisolone, car leurs métabolites urinaires sont sensibles à la réaction de PORTER et SILBER.

MARCH et KERBEL mesurèrent les 17 cétostéroïdes urinaires et les 17 hydroxy-corticostéroïdes urinaires et ne trouvèrent aucune diminution de la fonction surrénale après application d'un topique à la Flurandrénolone et à l'acétonide de triamcinolone sous un pansement plastique occlusif (45). On a observé seulement une réduction significative du taux des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxy-stéroïdes chez un malade atteint d'érythrodermie dont 80 % du corps fut enduit de produit. Des faits similaires ont été rapportés par GOLDMAN et COHEN utilisant une crème à la flurandrénolone (28), et par SMITH utilisant un topique à l'hydrocortisone (65) ainsi que FRANCK et RAPP dans leurs études et SULZBERGER conclut que l'efficacité de ce composé (hydrocortisone - acétate) appliqué localement n'a apparemment aucun des effets fâcheux que peuvent produire ce groupe d'hormones administré per os.

A ces résultats négatifs s'opposent ceux obtenus dans les études très précises de SCOGGINS et KLIMAN (56, 57), : ces auteurs ont récemment montré qu'il y avait une chute brutale du taux

du cortisol plasmatique, des 17 hydroxy-corticostéroïdes urinaires et des 17 cétostéroïdes lorsqu'on appliquait des gluco-corticoïdes sur la peau sous des formes variées, et GILL fait la même remarque en ce qui concerne le taux du cortisol sanguin après administration percutanée de corticoïdes, mais constate que cette chute n'est que transitoire.

REINBERG et SIDI avaient aussi étudié les actions locale et générale des injections intradermiques de corticostéroïdes. Ils avaient remarqué que les injections intradermiques de corticostéroïdes améliorent inconstestablement d'assez nombreuses dermatoses, mais à cet effet localisé pouvait être associé une réaction générale due à la diffusion de ces substances. Les auteurs ont alors étudié avant et après l'injection intradermique de corticostéroïdes aux doses usuelles (Cortisol, Triamcinolone, Dexaméthasone) les excrétions urinaires des 17 cétostéroïdes et des 17 OH stéroïdes de 18 adultes des deux sexes, souffrant de dermatoses diverses. Après traitement, une chute nette mais d'importance variable de l'excrétion de ces stéroïdes a été observée dans la majorité des cas (50).

KLIMAN et SCOGGINS ont utilisé, dans leurs études, comme critère l'effet suppresseur des gluco-corticoïdes appliqués sur la peau et ils ont établi des courbes utilisant la notion de dose-réponse ce qui leur a montré que la dose percutanée suppressive est tout à fait voisine de la dose orale nécessaire pour obtenir un même degré de freinage. Il est intéressant de rapprocher cette constatation d'une autre des mêmes auteurs selon laquelle le pourcentage d'absorption cutanée de la dose appliquée sur la peau aurait le même effet de freinage que la dose per os, bien que l'absorption percutanée ne repré-ente sente que 10 % de la dose appliquée localement. Cette constatation est à rapprocher de celle de JAYLE concernant le contraste entre l'efficacité des oestrogènes appliqués sur la peau et la faible quantité de produit réellement absorbée.

- LES ETUDES FAITES AVEC LES STEROIDES MARQUES

MALKINSON et ses collaborateurs ont étudié l'absorption percutanée de l'hydrocortisone - 4 - C 14 et de la cortisone - 4 - C 14. Ils constatent une augmentation d'activité dans l'urine des deux sujets étudiés, mais augmentation très faible, et ils pensent que seulement 1 à 2 % du topique à l'hydrocortisone marquée a été excrété dans l'urine en six jours (44).

BAKER et GOLDZIEHER ont étudié de même l'absorption percutanée en mesurant la radio-activité urinaire : ils disent retrouver dans l'urine plus de 80 % de l'hydrocortisone appliquée sur la peau sous forme de cortisol - 4 - C 14 (1), et ils conclurent que l'excrétion du cortisol administré par voie cutanée semble être la même que s'il est donné par voie parentérale.

FEINBLATT, en utilisant une crème soluble dans l'eau contenant de l'hydrocortisone à 1 % marquée au carbone 14 a fait les mêmes études sur 10 enfants mongoliens avec peau normale et 4 malades avec eczéma. Les urines ont été recueillies pendant 5 jours et la radioactivité analysée : l'auteur conclut que lorsque l'application est faite sur la peau normale, on trouve une élimination de C 14 dans l'urine faisant penser que 19 à 23 % du produit appliqué sur la peau a été absorbé; lorsque l'application a été faite sur une peau avec eczéma, il trouve des résultats allant de 36,9 à 50 % mais il y a seulement 3 cas, et d'autre part, le maximum d'absorption se situe dans les deux séries dans les premières 48 heures. FEINBLATT fait remarquer que le taux de radio-activité, trouvé dans l'urine après injection intraveineuse d'hydrocortisone - 4 - C 14, est signalé par divers auteurs être de l'ordre de 80 à 95 %. Il constate également que la radio-activité trouvée dans la bile et les selles après injection intraveineuse se situe entre 7 à 15 %, selon les auteurs. Il note que la quantité éventuelle de C radio actif éliminé dans le gaz carbonique expiré n'a pas été mesuré; de l'ensemble de ces données, il arrive à l'idée que l'hydrocortisone appliquée sur la peau est absorbée à un plus haut pourcentage que celui que l'on peut déduire de la simple étude des urines, car il faut tenir compte des éliminations, en particulier fécales (21).

A. SCOTT et F. KALZ, en 1956, ont fait une étude très intéressante sur l'absorption percutanée de l'hydrocortisone marquée en C4 au carbone 14. Le produit a été appliqué par massage sur le dos de six volontaires. Après application, la zone intéressée était recouverte d'une feuille de cellophane, puis intervenait le nettoyage de la peau avec un dissolvant, puis une biopsie cutanée et enfin une auto-radiographie. Cette étude a montré que la pénétration se fait par les follicules pileux et aussi par l'épiderme. Au bout d'une heure, le produit radio-actif était visible dans l'épiderme par autoradiographie. Au bout de deux heures, il y avait une forte concentration dans la couche basale des cellules épidermiques. En six heures, il y avait dispersion à travers le derme avec concentration du C 14 autour des vaisseaux sanguins. Et environ 16 heures après l'application, il n'y avait plus ou presque plus de carbone 14 dans les sections cutanées, ce qui suggérait une absorption systémique (58).

JENSEN d'une part, BUTENANDT d'autre part, ont administré à des rats mâles de la testostérone radioactive, le premier par injection sous cutanée en solution saline (^{3} H testostérone) et le second en application sur la peau (4-^{14} C - propionate de testostérone) en solution éthanolique. Les animaux ont été sacrifiés à des temps variés. La cinétique de la radioactivité a été étudiée dans le foie, dans la vésicule séminale ou la prostate, ainsi que dans le sang (JENSEN) et dans le muscle (BUTENANDT) (voir figures) (37-8).

Quinze à trente minutes après administration sous cutanée, JENSEN constate une forte radioactivité dans le foie avec une décroissance rapide. En revanche, la radioactivité de la prostate est maximum à 15 minutes, elle diminue mais demeure en palier pendant 6 heures.

Lorsque la testostérone - 4 ^{14}C est administrée par voie percutanée, les résultats sont très différents. La radioactivité du foie demeure très faible, ne dépassant pas 80 cpm pour 10 mg de tissu frais; la pente augmente très lentement pendant 4 h 30, puis décroît. La fixation est beaucoup plus importante sur la vésicule séminale avec un maximum à 1 h 30 et une décroissance très lente. La fixation sur les muscles striés augmente progressivement jusqu'à 6 h 30 puis décroît très lentement.

Si l'on tient compte du fait que JENSEN a exprimé la radioactivité en mg de tissu sec et BUTENANDT en mg de tissu frais, on peut estimer que les deux expériences sont comparables; la fixation sur les organes récepteurs est sensiblement identique dans les cas et tout se passe comme si l'administration par voie percutanée contournait le lieu de détoxication hépatique. BUTENANDT a choisi la voie percutanée pour étudier l'effet anabolique de la testostérone qui est mesurée par l'incorporation de 1-leucine radioactive. L'importante fixation de la testostérone sur le muscle explique les raisons pour lesquelles la voie percutanée a été choisie par cet auteur.

Dans une conférence récente faite à la Faculté de Médecine, JENSEN a confirmé ces résultats après injection d'oestrogènes en solution saline; il constate au niveau du foie une fixation très importante et maximale au bout de 15 à 30 minutes avec une décroissance rapide témoignant de la vitesse du métabolisme de l'hormone. La fixation sur le récepteur utérin est très différente, se maintenant en plateau pendant 6 heures. NUNEZ, dans le laboratoire du Professeur M.F. JAYLE administrant l'oestrogène par voie percutanée, constate une fixation très faible au niveau du foie et aussi importante au niveau des organes cibles que par voie injectable.

En conclusion, de l'ensemble de ces travaux, on peut retirer les conclusions générales suivantes :

1 - La fixation des hormones stéroïdes sur les récepteurs est aussi importante par voie injectable et par voie percutanée,

2 - Lorsque les hormones stéroïdes sont administrées par injection sous cutanée, la majeure partie des hormones androgènes ou oestrogènes font l'objet au niveau du foie d'une détoxication très rapide.

3 - L'administration des hormones stéroïdes par voie percutanée est suivie d'une diffusion lente et progressive. La radioactivité se fixe principalement sur les tissus périphériques et tout se passe comme si le foie était "shunté" par cette voie d'administration.

oOo

En résumé de nombreux produits, en particulier certains médicaments sont absorbés par la peau, tant par la voie transépidermique que par la voie transfolliculaire. L'absorption dépend du médicament lui même, mais aussi de la nature du véhicule : il s'avère que le meilleur véhicule est un solvant volatil, solvant des graisses, miscible à l'eau.

Sans contester l'intérêt du véhicule dans le mécanisme de l'entraînement du médicament à travers la peau, il nous paraît nécessaire de faire intervenir dans le cas des hormones stéroïdes, une conception qui résulte des recherches de JAYLE et ses collaborateurs : c'est, en effet, un fait indéniable, déjà mentionné par les premières recherches de ZONDEK que les hormones stéroïdes pénètrent mieux à travers la membrane cutanée, lorsqu'elles sont dissoutés dans des solvants volatils, que lorsqu'elles sont incorporées dans des pommades. On peut donc supposer que les solvants volatils sont évaporés au contact de la peau et que les hormones stéroïdes qui y sont dissoutes, constituent un film qui va traverser la peau, grâce à ses propriétés physico-chimiques particulières. Ce sont les hormones stéroïdes les plus polaires comme les oestrogènes, les corticostéroïdes qui semblent avoir l'affinité la plus forte pour les différentes parties de la membrane cutanée. On peut dont supposer que c'est la force de pénétration qui est propre à la molécule stéroïdique qui va lui permettre de franchir la barrière cutanée.

Selon cette conception, le solvant sera d'autant plus efficace qu'il sera plus volatil et la pénétration d'autant plus grande, que le stéroïde sera déposé sur une plus large surface.

On comprend que les substances lipidiques comme les pommades vont par un effet compétitif ralentir la pénétration du médicament. Celui-ci, en revanche, traversera d'autant mieux la barrière cutanée que sa polarité sera mieux adaptée aux propriétés physico-chimiques de la peau. Cela explique que des substances polaires qui sont à la fois miscibles dans les solvants lipidiques et dans l'eau sont les mieux adaptées à la traversée de la membrane cutanée.

On est donc en présence de deux conceptions différentes : selon la première, c'est le véhicule qui par son affinité propre entraîne le médicament à travers la peau, conception défendue par VALETTE et CAVIER. Selon la seconde, c'est le film des molécules

des hormones stéroïdes qui va se propulser par ses affinités particulières à travers le tissu de revêtement.

Il est probable que ces deux conceptions ne sont pas, en fait, opposées, mais qu'elles peuvent rendre compte de la complexité du mécanisme qui, selon les cas, permet de comprendre la pénétration des médicaments à travers la peau.

Pour certaines substances, le concept du véhicule doit être mise au premier plan, pour d'autres médicaments, on a intérêt à les dissoudre dans un véhicule volatil qui va les déposer en un film très mince sur la peau et mettre à profit leurs propriétés intrinséques de pénétration.

La notion de compétition des substances lipophiles est importante à souligner. La peau peut rapidement être saturée par des lipides, ce qui explique que les hormones stéroïdes appliquées en pommade sont peu actives. Le problème est bien différent, lorsque l'on veut faire pénétrer des substances hydrosolubles qui vont pouvoir traverser la membrane cutanée, grâce à des émulsions qui vont les entraîner. Entre ces deux extrêmes, se placent des solvants miscibles à l'eau comme l'éthanol qui ont une faculté propre de diffusion à travers la peau.

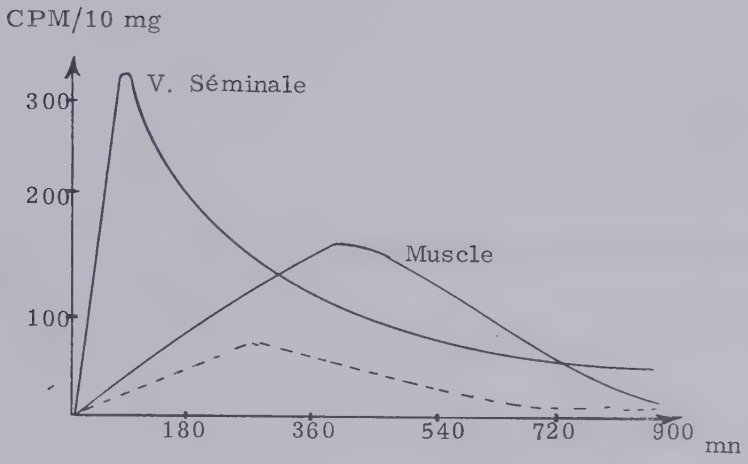
On ne peut donc expliquer un phénomène aussi complexe par une seule théorie et chaque problème doit être traité d'une façon différente. Pour revenir à celui qui nous préoccupe c'est à dire celui des corticostéroïdes, il faut éviter, pensons-nous, les solvants peu polaires et mettre à profit, d'une part, les solvants volatils et d'autre part, des solvants polaires qui ont une affinité pour les couches épidermiques.

L'effet systémique de la corticothérapie cutanée a été observé surtout chez des malades traités pour des dermatoses, en particulier en pédiatrie.

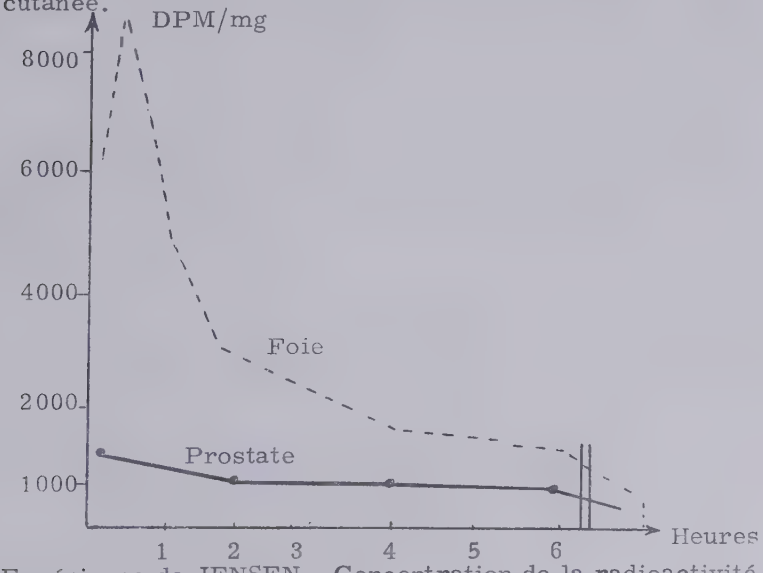
Plusieurs auteurs ont remarqué l'absence de diminution de la fonction surrénale après application d'un topique aux corticoïdes.

Des études plus précises, faites avec les stéroïdes marqués confirment l'absorption percutanée des stéroïdes et en particulier des corticoïdes, de même, elles montrent que par cette voie, le produit se fixe sur les tissus périphériques sans passer par le foie.

oooo



Expérience de BUTENANDT - Répartition du propionate de testostostérone 4-14 C chez le rat au niveau de la vésicule séminale, le foie et le muscle après application cutanée.



Expérience de JENSEN - Concentration de la radioactivité dans les tissus de rats de 28 jours après une injection sous cutanée de testostérone 1-2-^{3}H dans 0,5 ml de solution saline

OBJET DE NOTRE ETUDE

- Etude sur la corticothérapie générale obtenue par l'administration percutanée de dexaméthasone.

Nous avons vu dans l'introduction que l'application locale de corticoïdes avait une action générale nette.

Le but de notre thèse est de montrer : d'une part, qu'une corticothérapie générale par voie percutanée est possible, d'autre part, que cette corticothérapie (la dexaméthasone par voie percutanée) n'a pas les effets secondaires qu'elle a habituellement, lorsqu'elle est administrée per os ou par voie intraveineuse ou intramusculaire; en particulier, aucune freination hypophysaire n'est observée. Ce second élément nous explique l'intérêt de cette nouvelle modalité thérapeutique, intérêt qui, sinon nous échapperait peut-être.

- Lieu, Type de malade, Modalités générales de notre étude :

Trois études furent faites avec trois produits différents, dont nous détaillerons la composition plus loin : le 17 B, le 18 C, le 19 B, contenant tous les trois de la dexaméthasone.

- Lieu de notre étude :

Ces trois études eurent lieu au Centre de Cardiorhumatologie Infantile de Nanterre, dirigé par le Docteur J. CHEVALLIER, Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris.

Une partie des examens biologiques fut faite au laboratoire de Chimie Biologique de la Faculté de Médecine de Paris, dirigé par le Professeur M.F. JAYLE.

- Types de malade :

Ce centre reçoit des enfants des deux sexes, âgés de 4 à 15 ans, atteints de rhumatisme articulaire aigu, de polyarthrite rhumatoïde, de cardiopathies congénitales et d'affections rénales.

- Modalités générales :

Une première étude a été faite avec le 17 B, il s'agit d'une solution volatile, présentée en ampoules de 2 ml et composée de dexaméthasone à la dose de 1 mg par ampoule, de nicotate de méthyle, de salicylés et d'un solvant alcoolique.

La dexaméthasone sous forme de 17 B a été utilisée chez 13 enfants de 6 à 15 ans, présentant des syndromes inflammatoires :

- 8 rhumatismes articulaires aigus,
- 1 chorée rhumatismale,
- 1 polyarthrite chronique évolutive,
- 1 syndrome néphrotique,
- 1 syndrome inflammatoire post-péricardotomie,
- 1 péricardite virale à rechutes.

La dose utilisée a été de 1 à 4 ampoules par jour, soit 1 à 4 mg de dexaméthasone, généralement selon la modalité suivante : 4 ampoules pendant 2 jours, 3 pendant 2 jours, 2 ensuite. L'application était faite sur différentes parties du corps, le plus souvent sur les bras et les avants-bras. La durée du traitement a varié de 14 à 90 jours.

La surveillance clinique et biologique comprenait : la recherche des signes inflammatoires, la recherche des effets secondaires classiques des traitements cortisoniques et des intolérances locales ou générales éventuelles.

La mesure de la vitesse de sédimentation globulaire deux fois par semaine, la mesure du taux de l'haptoglobine et du séromucoïde alpha 1. Ces deux dernières, affectuées tous les 14 jours, parfois tous les 7 jours, ont été faites au laboratoire du Professeur JAYLE.

Enfin, dosage tous les 14 jours des 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxy-stéroïdes urinaires.

Le traitement a été institué d'emblée au cours du syndrome inflammatoire, ou s'est substitué à un autre traitement anti-inflammatoire salicylé ou cortisonique.

Comme équivalence de dose, nous avons admis que 1 mg de dexaméthasone appliquée sur la peau équivaut à 7 mg de prednisone donnée par voie buccale.

Lors de la seconde étude, nous avons utilisé des doses beaucoup plus fortes de dexaméthasone en application cutanée et nous avons essayé de traiter des cas d'inflammation plus franche et dans lesquels les résultats obtenus seraient plus probants. Nous avons voulu aussi vérifier que l'effet obtenu est bien dû à la dexaméthasone et non aux autres composés, en particulier salicylés du 17 B.

De même, nous avons voulu contrôler à haute dose l'absence de freinage surrénalien et confirmer l'effet thérapeutique sur une plus grande série de malades.

Cette étude a été faite avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 18 C : ce sont des ampoules contenant de la dexaméthasone à double dose, 2 mg par ampoule de 2 ml, sans nicotate de méthyle et avec réduction des salicylés ramenés à 5 % seulement de salicylate de glycol.

Ce médicament a été utilisé chez 11 enfants de 5 à 15 ans :

- 6 rhumatismes articulaires aigus,
- 3 polyarthrites chroniques évolutives,
- 2 néphroses lipoïdiques.

La dose utilisée a été de 1 à 4 ampoules, soit 2 à 8 mg par jour de désaméthasone sur des périodes de 7 à 85 jours. Dans 2 cas, (un rhumatisme articulaire aigu et un syndrome néphrotique) le produit a été administré à forte dose (6 à 8 mg). La surveillance clinique et biologique a été la même que celle faite lors de la première étude.

Nous avons utilisé un troisième produit contenant lui aussi 2 mg de dexaméthasone par ampoule de 2 ml avec solvant alcoolique et rétablissement des dérivés salicylés comme adjuvant, sans nicotate de méthyle, car ce dernier semble sans intérêt danx une médication à effet général, d'autant que quelques enfants le supportaient assez mal (intolérance cutanée).

C'est avec ce produit, appelé 19 B que nous avons continué à étudier l'effet de la dexaméthasone utilisée par voie percutanée à dose élevée.

Ce médicament a été utilisé chez 41 enfants de 6 à 15 ans :

- 35 rhumatismes articulaires aigus,

- 1 chorée rhumatismale,
- 1 polyarthrite chronique évolutive,
- 3 syndromes inflammatoires post-opératoires,
- 1 érythème noueux streptococcique récidivant.

La surveillance clinique et biologique a été la même que celle faite lors des études précédentes.

oOo

PREUVES INDIRECTES DE L'ABSORPTION

Evidemment, la première question que l'on posera dans l'étude critique de la corticothérapie générale par voie percutanée sera la suivante : le médicament pénétre-t-il la peau ? Y a-t-il des preuves de l'absorption du médicament ?

Notre introduction a montré que de nombreux travaux tendaient à prouver que l'absorption cutanée existait, mais dans le cas particulier de notre étude, nous avons voulu démontrer que l'efficacité thérapeutique était directement liée à la pénétration du médicament dans l'organisme.

L'idéal aurait été de pouvoir doser la dexaméthasone ou les métabolistes dans le sang, dans les urines, comme preuve de son passage dans l'organisme, mais d'une part, nous ne connaissions pas de réactions spécifique d'identification de la dexaméthasone d'autre, part, nous savons que les métabolites urinaires de ce produit ne sont pas des dérivés éliminés sous forme de 17 cétostéroïdes et de 17 hydroxy-stéroïdes.

Deux méthodes simples ont permis l'étude de la pénétration du médicament :

1 - La pratique de la réaction de Gerhardt sur les urines,

2 - L'étude de la fluorescence cutanée.

I - LA PRATIQUE DE LA REACTION DE GERHARDT SUR LES URINES

Les deux médicaments, 17 B et 19 B contiennent un solvant composé de salicyclés. La réaction de Gerhardt sur les urines est le seul témoin du passage dans la circulation générale et de l'élimination urinaire des salicylés présents dans le médicament.

D'ailleurs, des dosages de salicylés dans les urines, selon la méthode de microdosage clinique de GALIMARD ont été faits pour mesurer la pénétration transcutanée des composés salicylés(25).

L'étude a été faite sur trois sujets normaux, dont l'âge se situait entre 35 et 60 ans, qui n'avaient absorbé aucun produit salicylé et dont les urines étaient complètement exemptes de toute trace d'acide salicylique, àqui ont été administrés : à l'un 4 ampoules de 17 B, et aux deux autres 2 ampoules. Le résultat a montré que la récupération des salicylés administrés, calculés en acide salicylique, était de 43,75 % et de 43,30 %.

D'autre part, l'étude quantitative de l'élimination urinaire de l'acide salicylique a permis de constater que la dose maximale d'élimination se situait entre 24 et 48 heures après l'application du médicament.

Bien qu'il n'y ait aucune équivalence entre la pénétration d'un produit dans le courant sanguin et lymphatique et son élimination rénale, nous accordons à ce test une valeur comparative.

Pour ce qui concerne notre travail, nous avons pratiqué de façon régulière, chez tous les malades traités, la réaction uniquement qualitative des salicylés dans les urines.

Cette réaction a été faite sur des malades qui n'avaient absorbé aucun autre dérivé salicylé dans les jours qui ont précédé l'application des ampoules.

Nous l'avons pratiquée le jour qui précèdele début du traitement, tous les jours pendant les six premiers jours du traitement puis, en moyenne, une fois par semaine pendant toute la durée de l'application et, à l'arrêt de celle-ci, tous les jours jusqu'à ce que la réaction devienne négative.

Nous avons pu constater :

1 - que la réaction de Gerhardt, le jour qui précédait le traitement, fut toujours négative,

2 - que pendant les six premiers jours de l'application :

- avec une ampoule par jour la réaction devenait positive au bout de quelques jours en moyenne,

- avec deux ampoules par jour la réaction devenait positive de 12 à 24 heures après le début du traitement,

- avec trois ampoules par jour (d'emblée) la réaction devenait positive au bout de 12 heures.

3 - Pendant tout le traitement, la réaction de Gerhardt faite une fois par semaine a montré que :

- avec une ampoule par jour la réaction de Gerhardt fut suivant les cas, tantôt positive, tantôt négative. Parfois les deux d'un jour à l'autre.

- avec deux, trois et quatre ampoules par jour, elle fut positive pendant tout le traitement.

4 - Enfin à l'arrêt du traitement, très rapidement avec une ampoule par jour, la réaction devint négative en moyenne 24 heures après l'arrêt de l'application.

- avec deux ampoules par jour, et plus, la réaction se négativa un peu plus tardivement, en moyenne deux à trois jours après l'arrêt du traitement.

En conclusion, nous pouvons dire que la réaction de Gerhardt est une réaction facile et rapide qui atteste que le médicament est absorbé pendant toute la durée du traitement.

Evidemment, cette réaction ne prouve que l'absorption des salicylés, mais elle constitue un élément de présomption pour l'absorption de l'ensemble du produit, d'autant que nous avons pu observer le cas d'un enfant, atteint de rhumatisme articulaire aigu, traité par cette méthode, et qui ne réagissait absolument pas à cette nouvelle modalité thérapeutique. Dans ce cas précis, la réaction de Gerhardt fut toujours négative, ce qui laisse supposer que le médicament n'était pas absorbé sans d'ailleurs en connaître la raison.

II - ETUDE DE LA FLUORESCENCE CUTANEE

La réaction de Gerhardt sur les urines est un moyen indirect qui nous permet de dire que le médicament a traversé la peau, mais elle ne nous renseigne pas sur les facteurs tant externes que propres à l'organisme influençant cette pénétration cutanée.

Nous avons déjà vu dans notre introduction, les différentes voies de pénétration; d'une part, la voie transépidermique, d'autre part, la voie transfolliculaire (comprenant les follicules pileux et les glandes sébacés). Aussi peut-on prévoir que l'absorption cutanée d'un produit peut varier suivant les régions du corps, où il est appliqué car la proportion des follicules pileux, des glandes sébacées et des glandes sudoripares n'est pas la même.

EMMANUEL montre que la pénétration cutanée est plus forte au niveau du front, du tronc et du dos qu'au niveau des cuisses, car l'activité et la densité des glandes sébacées y sont plus grandes (cité par 13).

CRONIN montre qu'avec l'histamine percutanée, l'absorption est meilleure au niveau du front, de la surface presternale, du dos qu'au niveau des bras, laquelle est meilleure que sur les membres inférieurs et il conclut "il existe des différences d'absorption suivant certaines régions du corps bien que son importance dépende aussi du produit administré" (13).

La manière d'appliquer le produit a son importance. LIVINGHOOD constate qu'un médicament est mieux absorbé si celui-ci est fortement frotté sur la peau et non uniquement déposé sans aucune friction. De même le nombre des applications par jour influence le degré de l'absorption.

Il s'agissait de visualiser tous ces phénomènes. Ceci fut possible grâce à cette autre particularité de ce produit d'être fluorescent en lumière ultra-violette. Cette fluorescence apparaît de façon éclatante, tant que le produit est encore présent sur la peau, alors que rien ne laisse plus soupçonner sa présence.

La fluorescence est due à la présence des produits salicylés constituant le solvant du médicament; nous n'avons donc là aussi qu'une présomption de l'absorption de la dexaméthasone.

Une étude approfondie des différents facteurs influençant l'absorption du produit fut possible grâce à cette propriété de fluorescence en lumière ultra-violette de la dexaméthasone percutanée sous forme de 17 B et de 19 B et partant, ceci nous a permis de poser les modalités pratiques de l'application cutanée du médicament. Cette expérience fut faite avec une lampe à ultra-violets, utilisée pour l'étude de la fluorescence des minéraux.

- Influence du mode d'application :

2 études ont été faites : l'une avec la dexaméthasone sous forme de 17 B l'autre avec la dexaméthésone sous forme de 19 B.

Dans le premier cas, on choisit 10 enfants, chez 5 d'entre eux, on applique 2 gouttes 2 jours de suite au même endroit (avant-bras droit);

Dans le deuxième cas, le même nombre d'enfants est choisi: chez 5 d'entre eux, on applique une ampoule sur l'avant-bras et chez les 5 autres, une ampoule par jour 4 jours de suite. On lit ensuite en lumière ultra-violette la durée de visibilité du produit appliqué.

Les résultats sont les suivants : dans tous les cas, on observe une très bonne visibilité le premier jour après la fin de l'application; à partir du 3eme jour, apparition d'un piqueté qui correspond au produit stocké au niveau des follicules pileux, qui disparaît d'autant plus vite que l'application du produit a été moins longue (en moyenne 3 jours après une seule application, 4 à 5 après plusieurs).

On a remarqué dans ces deux études que la durée de visibilité du produit a été moins longue chez les enfants qui ont pris des bains ce qui laisse supposer que le lavage et le savonnage enlèvent une partie du médicament.

- Etude de la fluorescence et de la durée de visibilité en fonction du siège d'application.

- Peau glabre et peau poilue :

10 enfants sont choisis, chez 5 d'entre eux, on applique 2 gouttes de produit sur la face antérieure de l'avant-bras (glabre) dans un cercle fictif de 5 cm de diamètre, chez 5 autres, même opération sur la face postérieure (poilue). On étudie la durée et l'intensité de la visibilité :

Les résultats sont les suivants, la fluorescence apparaît au niveau de la face postérieure de l'avant-bras sous la forme d'un piqueté très apparent quelques jours après l'application du médicament. Ce piqueté est visible à la lumière ultra-violette beaucoup plus longtemps que le reste du médicament qui est étalé sur l'avant-bras. Ce piqueté correspond probablement au stockage du produit au niveau des follicules et des glandes sébacées où il est bien imprégné après quelques jours d'application, en effet, les lavages, le grattage ne permettent pas de l'effacer.

- Cuisse, thorax, front :

Thorax :

3 gouttes de dexaméthasone percutanée sous forme de 19 B sont étalées sur le thorax dans un cercle fictif de 5 cm de diamètre pendant 3 jours, puis on lit à partir du 4eme jour la durée de visibilité de la fluorescece. Même test 4 jours de suite. Les résultats sont les suivants : dès le premier jour qui suit la fin de l'application, la fluorescence est faible et disparaît le lendemain. Les résultats sont identiques pour les deux tests.

Front :

Un troisième test fut fait au niveau du front dans les mêmes conditions que pour les deux autres tests faits précédemment.

Les résultats sont les suivants : le premier jour qui suit la fin de l'application, on observe une forte fluorescence avec un piqueté très apparent qui diminue le deuxième jour et disparaît le troisième.

Cuisse :

Test identique aux trois précédents. Les résultats sont les suivants : le produit disparaît en 4 jours. Apparition chez certains enfants d'un piqueté au troisième jour (en particulier ceux au système pileux développé).

En conclusion, cette étude semble démontrer que l'absorption cutanée est plus rapide au niveau du thorax et du front qu'au niveau des membres supérieurs et inférieurs. Le piqueté correspond au stockage du produit dans les glandes sébacées et les follicules pileux.

L'apparition rapide du piqueté au niveau du front s'expliquerait par la forte densité des glandes sébacées de cette région, de même la disparition rapide de la fluorescence serait due à l'absorption intense par ces mêmes glandes de la dexaméthasone. Tout ceci corrobore les constatations d'EMMANUEL et de CRONIN qui pensaient qu'un des facteurs entrant dans les différences d'absorption suivant le lieu d'application était le nombre et la taille des glandes sébacées.

- Etude du temps, mis par le médicament pour être absorbé en profondeur :

En d'autres termes, il s'agissait de savoir au bout de combien de temps l'enfant était autorisé à laver la zone où le médicament avait été appliqué sans risque d'en éliminer. Pour cela, l'expérience a consisté, après avoir appliqué une ampoule de dexaméthasone percutanée sous forme de 19 B sur l'avant-bras, à lire toutes les heures en lumière ultra-violette si le produit, en exprimant la peau par pression forte, était ou non fixé de façon stable.

2 tests ont été faits : un premier de 5 heures où l'on constate que le médicament n'est pas totalement fixé après ce laps de temps. Un second test de 10 heures a montré que l'absorption n'était pas encore terminée.

- Influence du lavage

Lors des différents tests, faits avec la lampe à ultra-violets, on remarqua vite l'influence que pouvait avoir le lavage sur l'absorption cutanée du 17 B et du 19 B. En effet, lors des différentes expérimentations qui étudièrent la durée de visibilité du médicament après son application, on a constaté que le lavage précoce entraîne

une diminution de cette durée de visibilité, due au fait que l'eau fait partir le produit, avant qu'il ne soit totalement absorbé.

Le premier test a consisté, après application d'une ampoule de 19 B sur le bras, à lire en lumière ultra-violette le temps de disparition du produit après des lavages successifs à l'eau toutes les heures.

Dans le second test, le lavage à l'eau fut remplacé par un lavage à l'eau et au savon.

On constate les faits suivants : la fluorescence disparaît au bout de 4 heures et plus rapidement encore avec le lavage à l'eau et au savon.

III - CONCLUSION

En résumé, l'absorption percutanée de la dexaméthasone dans un solvant alcoolique, associée à des salicylés est sinon démontrée du moins fortement présumée, sur les deux constatations suivantes :

- d'une part, nous avons vérifié par la réaction de Gerhardt pratiquée dans les urines que la partie salicylée du produit appliqué traversait bien la peau, puisqu'elle se retrouvait dans les urines de façon constante, lorsque la quantité appliquée est suffisante et cela pendant toute la durée du traitement et même un peu au delà.

- d'autre part, l'étude de la fluorescence cutanée du produit appliqué a permis de suivre la progression de la pénétration dans la peau, de mettre en évidence une concentration du produit au niveau des glandes sébacées et des follicules pileux, de constater que pendant plusieurs heures et même plusieurs jours après l'application, il persiste une fluorescence cutanée montrant la lenteur de la pénétration du produit. Nous avons vérifié en même temps que la peau se comporte comme une éponge et, qu'il est possible pendant les heures qui suivent l'application, d'étaler le produit hors de la zone d'application par pression forte sur les limites de cette dernière.

Certes il semble que l'absorption soit plus intense et rapide au niveau du front et du thorax et du dos qu'au niveau des membres. Mais pour des raisons de commodité, à des doses de 1 à 2 ampoules par jour, nous avons appliqué le médicament au niveau des membres supérieurs avec des résultats thérapeutiques très satisfaisants.

L'infirmière fait tomber le produit goutte à goutte et l'enfant étale lui même ou bien l'infirmière étale le médicament en ayant la précaution de mettre un doigtier pour éviter d'absorber elle-même le produit. Pour de plus hautes doses, l'étalement se fait sur de plus grandes surfaces (membres inférieurs, thorax, abdomen). Nous avons vu l'influence néfaste du lavage, surtout au savon; aussi pour cette raison, l'application est faite après la toilette.

oOo

ETUDE DE L'EFFICACITE DE LA DEXAMETHASONE PERCUTANEE SUR LES ETATS INFLAMMATOIRES

Nous étudierons successivement :

- Les résultats cliniques,
- L'action sur l'haptoglobinémie,
- L'action sur le taux du séromucoïde alpha 1
- L'action sur la vitesse de sédimentation.

Nous donnons nos résultats successivement dans nos trois séries d'étude : dexaméthasone percutanée sous forme de 17 B, 18 C, 19 B, puis nous ferons la synthèse.

I - SERIE DE MALADES TRAITES PAR LA DEXAMETHASONE PERCUTANEE SOUS LA FORME DE 17 B, : 13 cas

- Résultats cliniques :

Effets sur les articulations :

Sur huit cas de rhumatisme articulaire aigu ou la dexaméthazone (17 B) a pris le relai des corticoïdes par voie orale, les articulations étaient normales (les tests biologiques étaient encore très perturbés). Pendant la durée du traitement, on n'observe aucun rebond clinique, ni aucune rechute.

Sur un cas de polyarthrite chronique évolutive qui évoluait déjà depuis deux ans et qui présentait une poussée inflammatoire douloureuse des poignets, le 17 B n'a pas eu l'effet désiré sur les articulations.

Effets sur le coeur :

Une surveillance quotidienne du rythme cardiaque a permis de constater les faits suivants :

- tantôt le pouls était normal au départ, le plupart du temps il l'est resté, sauf dans un cas où l'on note une accélération sur laquelle le médrol restera aussi sans effet.

- tantôt le pouls était rapide au départ, dans plus de la moitié des cas on a observé un ralentissement du pouls, ailleurs il n'y a pas eu de modification, en particulier pas d'aggravation de la tachycardie.

Enfin dans un cas, une bradycardie notée au début du traitement s'est rapidement corrigée sous traitement.

L'auscultation cardiaque surveillée régulièrement à l'entrée, pendant le séjour, à la sortie, nous a permis de constater les faits suivants :

- dix cas avaient un coeur normal, aucune modification de l'auscultation cardiaque n'est survenue pendant la durée du traitement.

- deux cas avaient un souffle systolique d'une intensité de 2 ou 3/10. Le traitement n'a amené aucun changement.

Un cas était une péricardite virale à rechute avec épanchement et frottement péricardique que la dexaméthasone percutanée associée à une très faible dose de médrol a permis de contrôler et de réduire.

Effets sur la température :

Dans dix cas, la température est restée normale ou est redevenue normale. Il n'y a pas eu de rebond thermique au passage de la corticothérapie orale au traitement percutané,

Dans un cas, la température irrégulière au départ est restée instable pendant le traitement.

Dans deux cas, on a observé un petit rebond thermique à l'arrêt de la méthylprednisolone au début de l'administration de la dexaméthasone percutanée.

Autres effets :

La dexaméthasone percutanée a aussi été essayée sur une [illegible] d'évolution lente, chez un enfant de huit ans, elle avait été

appliquée à la place de 24 mg de médrol qui seul, avait paru avoir amélioré l'écriture. A la fin du traitement, l'écriture est meilleure mais encore un peu instable.

Enfin un essai de la dexaméthasone percutanée a été tenté sur une néphrose lipoïdique chez un enfant de quatorze ans. L'évolution clinique sous traitement a été très bonne. Il n'y a eu aucun signe d'aggravation de la néphrose, en particulier absence de tout oedème.

En conclusion, du point de vue clinique, la dexaméthasone percutanée sous forme de 17 B a été utilisée dans le rhumatisme articulaire aigu comme relai des corticoïdes par voie orale et cette substitution n'a été suivie d'aucune rechute articulaire ni cardiaque L'amélioration obtenue précédemment s'est maintenue ou même une nouvelle amélioration a été observée. Même résultat favorable dans une chorée et une néphrose lipoïdique, mais échec sur une polyarthrite chronique évolutive.

- Chapitre préliminaire à l'étude des résultats biologiques :

En principe on a fait un dosage tous les 14 jours de l'haptoglobinémie, du séromucoïde alpha 1, et deux fois par semaine de la vitesse de sédimentation, mais en réalité, d'une part, certains dosages ont été ratés pour des raisons variées, d'autre part, le dosage n'a pas toujours coïncidé avec le début du traitement de telle sorte qu'on a quelquefois des dosages au jour 0, 14, 28 et ailleurs des dosages au jour 7, 21, 35 etc... Cette situation a compliqué l'exploitation des résultats biologiques et on a fait ces exploitations de la façon suivante :

Etude qualitative :

On a regardé pour chaque cas, s'il y a eu au cours du traitement une chute, une augmentation ou une stabilité des tests biologiques étudiés qu'ils s'agissent de l'haptoglobine, du séromucoïde alpha 1 ou de la vitesse de sédimentation.

Etude quantitative globale :

Cette étude consiste à faire la moyenne de tous les résultats observés tous les 14 jours à partir du premier dosage effectué, que ce premier dosage ait lieu tout à fait au début du traitement par la dexaméthasone ou au bout de quelques jours de ce dernier. Mais cette méthode donne des résultats discutables, puisque pour chaque moyenne, on n'a pas exactement le même nombre de cas étudiés.

Etude des séquences :

Le troisième approche des résultats thérapeutiques a été faite en étudiant les séquences, c'est-à-dire les cas dans lesquels les

dosages ont été faits régulièrement au jour 0, 14, 28, 42. Il y a eu évidemment peu de cas, dans lesquels on a eu ainsi 5 à 6 dosages régulièrement espacés et plus les séquences sont longues, moins les moyennes portent sur un nombre élevé de cas.

Etude à date fixe par rapport au début du traitement :

On peut considérer tous les cas pour lesquels il y a eu un dosage au jour 0 et aussi un dosage au jour 14 et en faire la moyenne De même, on peut considérer tous les cas pour lesquels il y a eu un dosage au jour 0 et au jour 28, même s'il n'y a pas eu un dosage au jour 14. De même on peut considérer les cas, où il y a eu un dosage au jour 0 et au jour 42, même s'il n'y a pas eu de dosage au jour 14 et au jour 28. De cette manière, on observe la variation du test biologique étudié en fonction d'une durée de trairement précise.

Ces quatre manières d'étudier les résultats biologiques ont été appliquées à la fois aux études sur l'haptoglobinémie, au séro-mucoïde alpha 1 et à la vitesse de sédimentation. Une étude séparée a été faite en plus, d'une part, pour les cas dans lesquels le traitement par la dexaméthasone percutanée s'est substitué progressivement au traitement corticothérapique orale et d'autre part les cas pour lesquels le traitement a été fait d'emblée par la dexaméthasone percutanée.

- Effets de la dexaméthasone percutanée (17 B) sur l'haptoglobinémie :

Etude qualitative :

Sur 12 cas traités et étudiés à ce point de vue, on peut dire que l'haptoglobinémie a diminué dans 10 cas et augmenté dans 2 cas.

Etude quantitative globale :

Sous dexaméthasone percutanée (17 B), on observe une chute progressive du taux de l'haptoglobine.

Une première approximation en faisant la moyenne de l'haptoglobinémie de 14 jours en 14 jours nous montre :

1er dosage g/l	Après 14 j g/l	28 j g	42 j g	56 j g	70 j g
3,55	2,47	2,20	2,10	1,60	0,70

Nous voyons déjà qu'il y a une chute régulière de l'haptoglobine.

Etude des séquences :

L'étude des séquences complètes de résultats à partir du début du traitement par la dexaméthasone percutanée (JO) a été faite en distinguant les cas traités d'emblée et ceux où une corticothérapie orale était associée au début.

Pour ces deux séries, nous avons la moyenne des dosages faits de 14 jours en 14 jours à partir du début du traitement (JO).

Dans les cas de substitution progressive, nous avons les séquences suivantes :

Jours	0	14	28	42	56	70
Hapto: g/l	4,32	4,07	1,90	0,85	0,57	0,12
					moyenne de deux cas,	
	4,71	3,43	2,75	1,45	0,93	-
					moyenne de 3 cas.	

Dans les cas où le traitement a été fait d'emblée par la dexaméthasone percutanée seule, nous obtenons les résultats suivants :

Jours	0	14	28	42	56	70
Hapto: g/l	3,10	2,02	1,98	-	-	-
					moyenne de 8 cas	
	3,12	2,25	-	-	-	-
					moyenne de 12 cas	

Dans les deux séries, nous observons une chute régulière du taux de l'haptoglobine.

Etude à date fixe par rapport au début du traitement :

Nous avons aussi comparé l'haptoglobinémie au début du traitement par la dexaméthasone percutanée (17 B) avec celle obtenue soit au jour 14, soit au jour 28 et nous avons calculé le pourcentage de chute du taux entre les deux résultats. Voici les résultats :

Jour . 0	3,55	Jour 14 : 2,47	moyenne de 12 cas, chute de 30 %
Jour 0 :	3,55	Jour 28: 2,20	moyenne de 11 cas, chute de 38 %
Jour 0:	3,42	Jour 42 : 2, 10	moyenne de 5 cas, chute de 38%
Jour 0 :	3,50	Jour 56: 1,60	moyenne de 4 cas, chute de 54 %

Ce tableau nous permet de constater que le pourcentage de chute va en augmentant progressivement dans le temps sous l'effet de la dexaméthasone percutanée (17 B) ce qui plaide en faveur de son action anti-inflammatoire.

En définitive, quelle que soit la manière utilisée pour étudier les dosages, on constate toujours une chute de l'haptoglobinémie au cours du traitement.

Effets de la dexaméthasone percutanée (17 B) sur le taux du séromucoïde alpha 1 :

Etude qualitative :

Sur 12 cas traités, le taux sanguin du séromucoïde alpha 1 diminue 9 fois, reste stable 2 fois, augmente 1 fois.

Etude quantitative globale :

La moyenne générale du taux du séromucoïde alpha 1 faite tous les 14 jours nous montre :

1er dosage g/l	Après 14 j	28 j	42 j	56 j
1,30	1,10	0,98	1,00	0,60

Cette première approximation nous indique qu'il y a chute peut être un peu moins régulière qu'avec l'haptoglobine.

Etude des séquences :

Les mêmes contrôles que pour l'haptoglobine ont été faits.

Dans les cas de traitement cortisonique oral associé au début et en partant du jour 0, nous avons les séquences suivantes :

Jour	0	14	28	42	56	70
Séro	1,43	1,83	1,35	0,76	0,60	-

moyenne de 3 cas

g/l	-	2,25	1,25	0,65	0,55	0,62

moyenne de 2 cas

Dans les cas où le traitement a été fait d'emblée par la dexaméthasone seule percutanée, nous avons les séquences suivantes :

Jour	0	14	28	42	56	
Séro:	1,43	0,95	1,10	-	-	moyenne de 8 cas
g/l	1,30	1,10	-	-	-	moyenne de 12cas

Nous observons une chute du taux du séromucoïde alpha 1 dans les deux séries :

Etude à date fixe par rapport au début du traitement :

L'étude du pourcentage de chute du taux du séromucoïde alpha 1 dans les groupes de dosage faits à des dates déterminées par rapport au début du traitement, nous donne les résultats suivants :

Jour 0 : 1,30 Jour 14 : 1,10 moyenne de 12 cas, chute de 15 %

Jour 0 : 1,33 Jour 28 : 0,98 moyenne de 10 cas, chute de 35 %

Jour 0 : 1,56 Jour 42 : 1,00 moyenne de 5 cas, chute de 35 %

Jour 0 : 1,43 Jour 56 : 0,60 moyenne de 3 cas, chute de 58 %

Ainsi, le traitement par la dexaméthasone percutanée (17 B) va de pair avec une chute manifeste du taux du séromucoïde alpha 1 témoin de son action anti-inflammatoire.

- Effets de la dexaméthasone percutanée (17 B) sur la vitesse de sédimentation :

L'évolution de la vitesse de sédimentation ne peut être analysée valablement qu'en fonction des nombreux facteurs dont elle résulte.

Globalement elle semble peu influencée par le traitement par la dexaméthasone percutanée sous ses trois formes (17 B, 18 C, 19 B). Sur 64 cas, elle diminue 16 fois, elle reste stable 34 fois et elle augmente 12 fois.

Pour comprendre la discordance entre l'évolution de l'haptoglobine et celle de la vitesse de sédimentation, il faut tenir compte de l'action spectaculaire de la corticothérapie orale sur la vitesse de sédimentation.

Sous corticothérapie orale, il est en effet bien connu que la vitesse de sédimentation diminue très vite et peut passer de 100 mm à moins de 10 mm en deux semaines, alors que les glycoprotéines ne diminuent que lentement et persistent à un taux élevé en moyenne pendant 3 mois.

Certains médicaments anti-inflammatoires, comme la phénylbutazone et les salicylés à haute dose agissent sur les glycoprotéines de la même manière que la corticothérapie orale, mais n'ont qu'une action lente sur la vitesse de sédimentation (retour à la normale en 5 à 6 semaines au lieu de 3 semaines).

Il est évident que si la dexaméthasone percutanée est mise en jeu alors que l'haptoglobine est encore élevée, mais que la vitesse de sédimentation est redevenue normale sous corticothérapie, on ne peut pas s'attendre à une diminution de la vitesse de sédimentation mais seulement à une stabilité.

On ne peut donc pas mélanger dans les tableaux récapitulatifs les cas avec corticothérapie orale précédant le traitement et les cas traités d'emblée par la dexaméthasone percutanée seule.

Sur les 13 cas traités par la dexaméthasone percutanée sous forme de 17 B la vitesse de sédimentation a été contrôlée le plus souvent deux fois par semaine, mais nous avons fait notre étude sur un dosage fait par semaine, correspondant au jour du dosage des autres examens biologiques.

Etude qualitative :

Globalement, elle augmente 1 fois, diminue 3 fois et reste stable 9 fois.

Etude des séquences :

Dans cette étude comme dans les deux autres, nous avons comparé les cas avec corticothérapie orale, précédant l'emploi du 17 B et les cas traités d'emblée par le 17 B.

Cas avec corticothérapie orale précédant la dexaméthasone percutanée (17 B).

J0	J. 7	J. 14	J. 21	J. 28	J. 35	J. 42	J. 49	J. 56	Moy. cas
71,6	54	43	47	22,6	10,5	8	10,5	10,5	3
54,8	38,4	33,6	35,2	31,8	15,6	7,6	-	-	5
33,5	33,2	26,4	30,1	16,2	-	-	-	-	7
31,2	30,6	23,7	23,2	-	-	-	-	-	8

Cas traités par la dexaméthasone percutanée (17 B) seulement :

J. 0	J. 7	J. 14	J. 21	J. 28	J. 35	J. 42	J. 49	J. 56	Moy. cas
36,5	26,5	23,5	20,	17,5	12,5	10	-	-	2
30	32	25	22	20,8	18,8	-	-	-	5

En comparant ces deux tableaux, on voit que lorsqu'on arrête la corticothérapie orale, on observe un rebond passager de la vitesse de sédimentation. Par contre, lorsqu'on utilise le 17 B seul sans corticothérapie orale, la vitesse de sédimentation revient lentement à la normale.

Nous avons comparé la moyenne des vitesses de sédimentation recherchées une semaine avant et les deux semaines qui suivent la fin du traitement par le 17 B. Voici les résultats :

Jour avant la fin du traitement	1ère semaine après	2eme semaine après
18 mm/1ère h.	13mm/1ère h.	10 mm/1ère h.

Donc absence de rebond post-thérapeutique. Il semble que le traitement percutané continue à avoir de l'effet pendant quelques temps après l'arrêt du traitement.

Conclusion :

La dexaméthasone percutanée sous forme de 17 B a des propriétés thérapeutiques anti-inflammatoires comme nous l'attestent les résultats cliniques et biologiques : nous avons vu les éléments en faveur d'une efficacité clinique hormis le cas de polyarthrite chronique évolutive. Nous avons vu d'autre part, la chute du taux de l'haptoglobine et du séromucoïde alpha 1, tandis qu'il y avait un ralentissement moins important et moins démonstratif de la vitesse de sédimentation.

A titre d'exemple, nous rapportons l'observation n° 7 :

- Dossier 1075, LE D... Yves, 13 ans.

Diagnostic : rhumatisme articulaire aigu.

Histoire clinique

Le 8 septembre 1965, angine puis polyarthrite migratrice, fébrile. V.S. 67 mm/1ère heure le 15 septembre. ASL 0 250 U. le 27 septembre. Traitement par pénicilline et deltacortisone.

A l'entrée dans le service le 29 septembre, polyarthrite fébrile, migratrice, coeur normal : V.S. 46 mm/1ère heure, orosomucoïde 420 mm2, cétavlon 121 u.

Le traitement comporte : pénicilline et médrol 72 mg/jour puis doses dégressives. Avec ce traitement, le pouls après une période de bradycardie légère se stabilise autour de 80, la V.S. revient à 8 mm/h. Le 8 octobre. Le 20 octobre, le test au cétavlon est à 8 u. mais le séromucoïde alpha 1 est à 270 mm 2 (normal inférieur à 180 mm2).

Situation au début du traitement par le 17 B

- taille 1,61, poids : 42,600 kg

- température normale, pouls 90

- haptoglobine 1,75 g/l séromucoïde alpha 1 : 1,45 g (normal inférieur à 0,70).

Evolution prévue : sans le 17 B vraisemblance d'une rechute à l'arrêt brutal de 28 mg de médrol, avec le 17 B espoir d'une action égale à 28 mg de médrol avec V.S. continuant à être normale.

Modalités du traitement :

Le 17 B est appliqué du 25 octobre au 29 novembre, soit 36 jours à raison de :

- 3 mg par jour pendant 19 jours,
- 2 mg par jour pendant 9 jours,
- 1 mg par jour pendant 8 jours

Evolution sous traitement

Evolution clinique :

Augmentation du poids de 42,600 kg à 47,500 kg, la température, après un léger mouvement à 37°4 pendant deux jours au début de 17 B reste normale et stable, le pouls un peu irrégulier oscille entre 80/90. Aucun signe de rechute rhumatismale, diminution de l'aspect cortisonique du visage.

Evolution biologique :

Jour :	0	14	21	28	35	42
Hapto:	1,75	1,25		0,80		0,80
Séro:	1,45	0,50		0,60		0,60
V.S.	3	9	6	10	4	5

Les résultats des tests biologiques montrent donc une action du 17 B : pas de rechute à l'arrêt brutal de 28 mg/jour de médrol. Vitesse de sédimentation normale après un léger rebond au 4eme jour du traitement, haptoglobine, séromucoïde alpha 1 se normalisent. A l'arrêt du 17 B, pas de modification notable clinique ou biologique.

Conclusion :

RAA traité par le 17 B en période de pleine évolution. Efficacité du 17 B très bonne. Il a empêché une rechute très probable à l'arrêt brusque d'un traitement par les corticoïdes à dose forte. Il a permis le maintien de la V.S. à la normale et l'amélioration des autres tests inflammatoires. Aucun incident n'a été observé à l'arrêt du traitement.

17 B

TABLEAU RECAPITULATIF

n°	Sexe	Age	Diagnostic	Traitement avant 17 B	Durée en jours	Posologie hebdom. en mg	Effets	Haptoglobinémie J. 0	J. 14
975	M	6	RAA ? mal. per. ?	Cortico	42	*4,3,2-2-2-2-3-3	0	4,6	3,2
992	F	11	RAA	Salicylé	28	4,3,2-2-2-2	Bon	5,15	2,4
998	M	8	S. post Op.	-	29	4,3,2-2-2-2	Bon	2,75	2,4
999	F	14	RAA	Salicylé	28	4,3,2-2-2-2	Bon	1,20	2,10
990	F	15	RAA	Salicylé	28	4,3,2-2-3-3	T bon	2,70	1,20
1068	F	13	PCE	-	61	1-1-1-1-1-1-2-2-2	0	3,[illegible]	3,[illegible]5
1075	M	13	RAA	Cortico	36	3-3-3-2-1	T. bon	1,75	1,25
975	F	8	Chorée	Cortico	35	3-3-2-2-1	Bon	3,50	1,70
1107	M	13	RAA	Cortico	78	3-3-3-3-3-3-3-3-3-2-2-1	Bon	5,50	2,15
1108	M	14	Néphrose	Cortico	90	3-3-3-3-3-3 3-3-4-4-4-4	T. bon	3,15	1,90
1070	M	13	Péric. V	Cortico Phénylbut.	69	3-3-3-3-3-3 3-3-2-1	T. bon	-	-
1131	M	13	RAA	-	14	4-4	Bon	-	-
1134	F	10	RAA	-	22	3-3-4	T. bon	3,5	1,90

*Les virgules correspondent à des changements de posologie au cours d'une même semaine; les petits traits séparent les semaines de traitement.

II - SERIE DE MALADES TRAITES PAR LA DEXAMETHASONE PERCUTANEE SOUS FORME DE 18 C - 11 cas

- Résultats cliniques :

- Effets sur les articulations :

Dans un cas de rhumatisme articulaire aigu ou le traitement a été institué d'emblée en crise aiguë, disparition des douleurs articulaires. Chez les autres enfants atteints de rhumatisme articulaire aigu où le plus souvent, la dexaméthasone percutanée prenait le relai de la prednisolone ou de la méthylprednisolone, on n'observe pas de rebond clinique articulaire. En effet, dans tous les cas, les articulations sont restées souples, non douloureuses.

Le traitement par la dexaméthasone percutanée (18 C) a été tenté sur trois enfants atteints de polyarthrite chronique évolutive. Dans les deux premiers cas, il s'agissait de polyarthrite évoluant déjà depuis de nombreuses années et qui, malgré des traitements associant antipaludéens de synthèse et corticoïdes, avaient toujours d'importantes arthralgies des poignets. Un essai de tolérance de la dexaméthasone percutanée est tenté avec espoir d'une amélioration portant sur les phénomènes douloureux et peut être sur l'augmentation de la mobilité des poignets. Cliniquement, on observe une légère diminution de la douleur, mais pas d'amélioration franche de la mobilité des poignets. Il est à remarquer cependant, que la méthylprednisolone à doses discontinues n'avait pas eu plus d'effets.

- Effets sur le coeur :

En ce qui concerne le rythme cardiaque, sur les 11 cas traités : dans 9 cas, le rythme cardiaque est resté stable, dans 1 cas accélération transitoire du rythme cardiaque à l'arrêt de la méthylprednisolone, enfin, dans 1 cas seulement, tachycardie franche et durable qui n'a cessé qu'à la reprise du médrol.

L'étude de l'auscultation cardiaque indique que sur les 6 rhumatismes articulaires aigus traités, trois avaient un souffle systolique, quatre n'avaient pas d'atteinte cardiaque. Sous l'influence de la dexaméthasone percutanée (18 C), diminution d'intensité du souffle systolique dans un cas. Pas d'apparition de souffle systolique et de modification des bruits pour les cas indemnes de lésion cardiaque au départ.

La plupart du temps, les électrocardiogrammes, normaux au départ n'ont subi aucune modification pendant toute la durée du traitement, sauf dans un cas où, durant le traitement est apparu un allon-

gement de PR due à une reprise du processus inflammatoire. La dexaméthasone percutanée (18 C) n'a pas eu une action suffisante ou assez rapide dans ce cas.

- Effets sur la température :

Sur les 11 cas, la température est restée normale 9 fois, une fois, on a observé un rebond thermique qui n'a cessé qu'à la reprise du médrol.

En conclusion, sur les articulations, les effets de la dexaméthasone percutanée sont plus nets dans les rhumatismes inflammatoires aigus comme le rhumatisme articulaire aigu que dans les polyarthrites inflammatoires chroniques.

Sur le coeur, aucune atteinte cardiaque organique n'a été décelée pendant le traitement.

La température, dans l'ensemble est restée stable. Un seul rebond thermique a été noté.

- Effets de la dexaméthasone percutanée (18 C) sur l'haptoglobinémie

Etude qualitative :

Sur les 6 cas où l'haptoglobine a été dosée plusieurs fois, nous pouvons dire qu'elle diminue dans 5 cas et elle augmente dans 1 cas.

Etude quantitative globale :

La moyenne générale hebdomadaire de tous les résultats du taux de l'haptoglobine pendant la durée du traitement nous montre qu'il y a une chute régulière du taux de l'haptoglobine, comme nous l'indique le tableau suivant :

1er dosage g/l	Après 7 j	14 j	21 j	28 j.	35 j.	42 j.
2,98	2,55	-	1,75	0,98	1,15	0,80

Etude des séquences :

Ici aussi, nous avons fait la distinction entre les cas où la déxaméthasone percutanée (18 C) a été substituée à une corticothérapie orale ou au contraire administrée d'emblée.

Dans les cas de substitution progressive, nous avons les séquences suivantes :

Jour	0	7	14	21	28	35	42	
Hapto;	1,15	-	-	0,60	0,55	-	0,60	obs. 5
g/l	3,10	-	2,40	2,30	1,10	0,50	-	obs. 7
	-	-	-	1,45	1,30	0,75	1	obs 8
	2,65	2,60	-	1,85	-	2,20	1,75	obs. 9

Dans les cas où le traitement a été administré d'emblée, nous obtenons les résultats suivants :

Jour	0	7	14	21	28	35	42
Hapto :	4,15	2,20	-	1,57	-	-	0,60
g/l	7,15	2,20	-	2,55	-	-	-

Dans les deux séries, l'haptoglobine diminue progressivement.

Etude à date fixe par rapport au début du traitement :

Jour 0 : 4,90 Jour 7 : 2,40 - Chute de 51 %, moyenne de 3 cas,

Jour 0 : 3,51 Jour 21: 1,82 - Chute de 48 %, moyenne de 3 cas,

Jour 0: 2,12 Jour 28 :0,82 - Chute de 61 %, moyenne de 2 cas,

Jour 0 : 2,87 Jour 35: 1,35 - Chute de 56 %, moyenne de 2 cas.

Ces chiffres sont moins réguliers que lors de l'étude avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 17 B et de 19 B, mais les moyennes portent sur un petit nombre de cas étudiés.

L'effet de l'arrêt du traitement sur l'haptoglobine n'a pas été étudié dans cette série.

- Effets de la déxaméthasone percutanée (18 C) sur le taux du séromucoïde alpha 1 :

Etude qualitative :

Globalement, sur les 6 cas étudiés (4 cas sur 11 ont été

étudiés uniquement cliniquement), le séromucoïde alpha 1 diminue 3 fois, reste stable 1 fois, augmente 2 fois.

Etude quantitative globale :

La moyenne générale hebdomadaire du taux du séromucoïde pendant la durée du traitement nous montre qu'il y a une diminution moins régulière.

1er dosage g/l	Après 7 j	14 j.	21 j.	28 j.	35 j.	42 j.
1,28	1,38	0,80	0,70	0,85	0,90	0,60

Etude des séquences :

Dans les cas où le 18 C est associé à la méthylprednisolone, nous avons les résultats suivants :

Jour	0	7	14	21	28	35	42
Séro:	1,00	-	-	0,75	0,75	-	0,70 obs. 5
g/l	0,90	-	0,80	0,80	0,55	0,55	- obs. 7
	-	-	-	1,05	1,10	1,05	1,10 obs. 8
	1,25	1,25	-	1,05	-	1,40	0,65 obs. 9

Dans les cas où le 18 C a été utilisé seul les résultats sont les suivants :

Jour	0	7	21	28	42	56	70
Séro	2,60	1,15	-	-	-	1,00	0,65
g/l	1,00	-	0,75	0,75	0,70	-	-

La comparaison des deux tableaux nous montre que, dans l'ensemble, il y a une chute du taux du séromucoïde alpha 1 dans les deux séries. L'observation n° 8 du tableau 1 indique un taux élevé du séromucoïde alpha 1 qui était en fait, isolé (l'haptoglobine, le cétavlon et la vitesse de sédimentation étant normaux).

Etude à date fixe par rapport au début du traitement :

Nous avons les résultats suivants :

Jour 0 : 1,50, Jour 7 : 1,05, moyenne de 3cas, chute de 30 %

Jour 0: 1,05 Jour 21: 0,90, moyenne de 3 cas, chute de 14 %

Jour 0 : 0,95 Jour 28: 0,65, moyenne de 2 cas, chute de 31 %

Jour 0 : 1,10, Jour 42 : 0,80, moyenne de 2 cas, chute de 27 %

On observe une chute du séromucoïde alpha 1 moins progressive et moins nette, mais les chiffres de départ sont moins normaux que ceux de l'haptoglobine.

- Effets de la dexaméthasone percutanée (18 C) sur la vitesse de sédimentation :

Etude qualitative :

Globalement, la vitesse de sédimentation augmente dans 2 cas, diminue dans 3 cas et reste stable dans 5 cas.

Etude des séquences :

Cas traités par la déxaméthasone percutanée, précédés d'une corticothérapie orale ou éventuellement associés à faible dose pendant la poursuite du traitement percutané.

J. 0	J. 7	J. 14	J. 21	J. 28	J. 35	J. 42	J. 49	J. 56	Moy.
V. S. 40	29	33	20	14	10	19	12	10	3 cas
mm/h 31	25	29	19	14	10	16	-	-	4 cas
25	21	25	21	15	9	-	-	-	5 cas
36	38	41	39	15	-	-	-	-	6 cas
36	38	41	39	-	-	-	-	-	6 cas
34	31	34	-	-	-	-	-	-	8 cas
30	33	-	-	-	-	-	-	-	10 cas

Cas traités par la déxaméthasone percutanée seulement :

	J.O.	J.7	J.14	J.21	
V.S.	52	23	24	-	moyenne de 3 cas
mm/h	105	45	38	21	moyenne de 1 cas

Ces deux tableaux nous permettent de faire les remarques suivantes :

- avec la déxaméthasone percutanée, associée éventuellement à une corticothérapie orale à faible dose au début du traitement ou administrée après l'arrêt de la prednisolone ou à la méthylprednisolone, on observe un léger rebond sédentaire à l'arrêt de la corticothérapie orale, avec ensuite retour progressif et lent à la normale.

- avec la dexaméthasone percutanée seule, non associée à une corticothérapie orale, la vitesse de sédimentation chute régulièrement, et même dans un cas, on observe une chute rapide et progressive en fait, non habituelle comme nous le montreront les études suivantes.

La moyenne des vitesses de sédimentation recherchée une semaine avant et une semaine après la fin du traitement montre l'absence de rebond post-thérapeutique comme l'attestent les chiffres suivants :

Avant la fin du traitement	Après la fin du traitement
8 mm/h	8 mm/h

En conclusion, l'efficacité de la déxaméthasone percutanée (18 C) comme médicament anti-inflammatoire à action générale est certaine comme le montre, d'une part, les résultats cliniques très satisfaisants observés, d'autre part, les résultats biologiques avec la chute du taux de l'haptoglobine, la chute moins nette du taux du séromucoïde alpha1, le retour à la normale plus lent de la vitesse de sédimentation, mais sans rebond post-thérapeutique à l'arrêt de la médication percutanée.

A titre d'exemple, voici l'observation n°11 qui est particulièrement significative de l'effet de la déxaméthasone percutanée (18 C).

Etat Initial :

RAA 1ère crise ayant débuté le 1er juillet 1966 par une angine, le 10 juillet arthralgies mobiles, fébriles avec atteinte successive du pied gauche, du pied droit, du genou gauche, température 39°2.

Le 18 C est administré à partir du 13 juillet, 3 jours après le début de la crise de RAA.

A cette date :

- taille 1,54 m, poids : 46,600 kg,
- température 38°
- rythme cardiaque 80/mn
- auscultation cardiaque : souffle systolique 2/10 maximum au 3eme espace gauche,
- arthrite aiguë du poignet droit et de la cheville gauche,
- pas d'acné, pas de vergeture,

Modalités du traitement :

Le 18 C est administré du 13 juillet au 8 octobre, soit 87 jours à raison de :

- 2 ampoules le 13.7. au soir,
- 3 ampoules le 14 et le 15.7
- 4 ampoules le 16.7 associées pendant ces 3 premiers jours à 40 mg de solumédrol,

Puis le 18 C est administré seul à raison de :

- 4 ampoules du 17.7 au 30.8 (8 mg de dexaméthasone)
- 3 ampoules du 31.8. au 6.9 (6 mg de dexaméthasone)
- 2 ampoules du 7.9 au 30.9 (4 mg de dexaméthasone)
- 1 ampoule du 1.10 au 7.10 (2 mg de dexaméthasone)

Evolution prévue : nous avons tenté de traiter ce RAA en crise aiguë par un traitement continu de 18 C. La dexaméthasone percutanée (18 C) ayant un effet retardé, nous avons associé du solumédrol intramusculaire pendant 3 jours, puis le 18 C a été administré seul durant tout le reste du traitement hormonal. Dans ces conditions,

sans le 18 C la reprise du processus rhumatismal dès l'arrêt du médrol paraît inévitable, avec le 18 C, espoir d'une amélioration progressive comparable à celle obtenue par les corticoïdes per os, mais sans leurs inconvénients, en particulier sur la surrénale.

Résultats :

- cliniques : amélioration rapide de l'état général pendant le traitement associé (solumédrol - 18 C).

Le 16.7 température 36°8, rythme cardiaque 50 /mn, plus de douleurs articulaires.

A l'arrêt du solumédrol, la température est normale.

L'auscultation cardiaque reste inchangée, le souffle diminue d'intensité (1/10) l'état général est très bon.

Aucun aspect cortisonique du visage n'est apparu pendant le traitement, pas d'acné ni de vergetures.

- biologiques : amélioration progressive de tous les tests cliniques et biologiques durant le traitement.

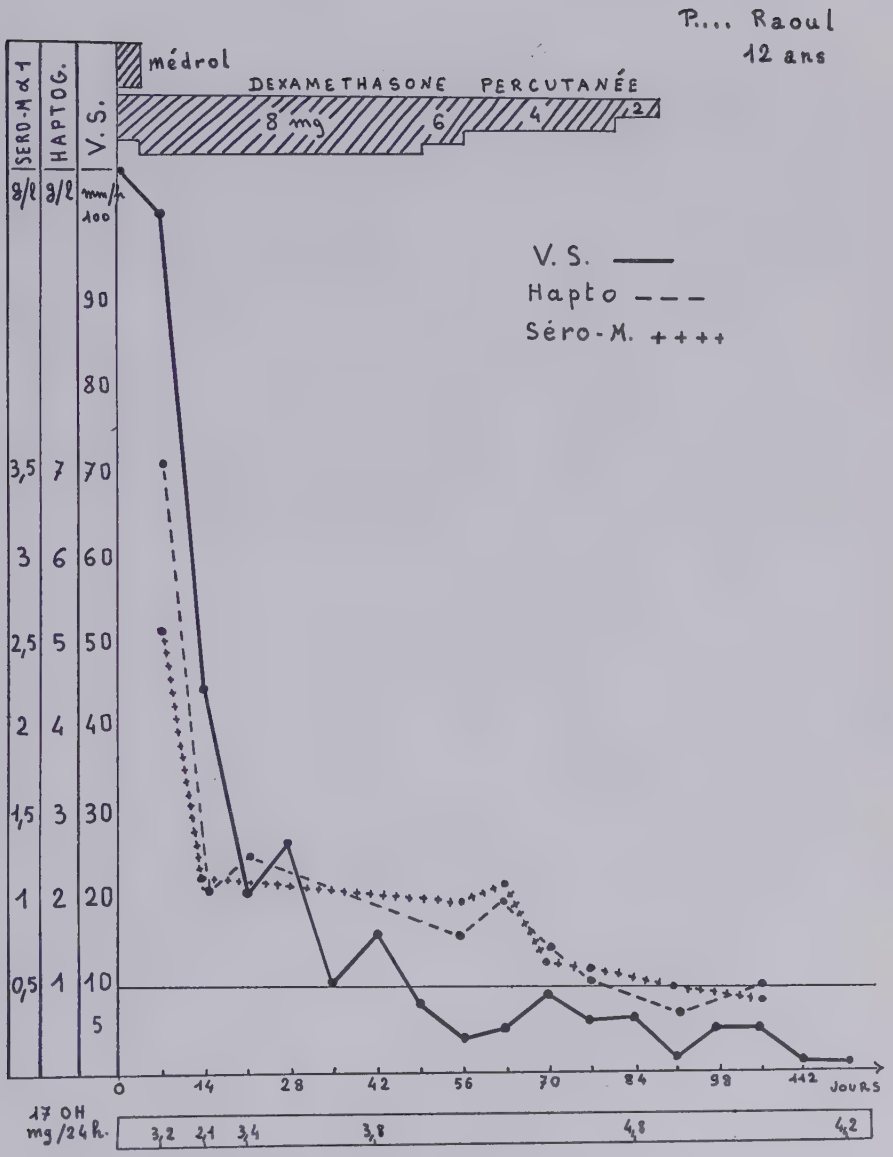
A l'arrêt du 18 C, aucun rebond n'a été constaté (voir courbe)

Conclusions :

Tentative de traitement d'un RAA en crise aiguë par la dexaméthasone percutanée (18 C). Après association de solumédrol intramusculaire pendant 3 jours pour corriger l'effet retardé du 18 C, celui-ci est administré seul tout au cours du traitement (87 jours) à raison de 4 ampoules par jour, puis à doses dégressives. Nous avons observé une évolution clinique et biologique très satisfaisante sans rebond à l'arrêt du 18 C.

Les stéroïdes urinaires sont restés normaux au cours du traitement, pas d'aspect cortisonique du visage. Très bonne tolérance générale et cutanée.

En définitive : très bons résultats.


P.... Raoul
12 ans
médrol
DEXAMETHASONE PERCUTANÉE
8 mg
6
4
2
SERO-M
HAPTOG.
V.S.
g/l
g/l
mm/h
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
5
V. S. ——
Hapto – – –
Séro-M. + + + +
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
7
6
5
4
3
2
1
0
14
28
42
56
70
84
98
112
JOURS
17 OH
mg/24h.
3,2
2,1
3,4
3,8
4,8
4,2

18 C

TABLEAU RECAPITULATIF

n°	Sexe	Age	Diagnostic	Traitement avant 18 C	Durée en jours	Posologie Hebdom.	Effets	Haptoglobinémie J. 0	Haptoglobinémie J. 14
1	F	15	PCE	Plaquenil	18	* 4-4-4-0	0		
2	F	12	PCE	Cortico	7	2	0		
3	F	14	RAA	Cortico	7	4	bon		
4	M	15	RAA	Cortico	7	4,2	0		
5	M	14	Néphro.	Cortico	64	4-4,6-6 6-6-6-6 6-6	T. bon	1,15	0,60
6	F	9	Néphro.	Cortico	8	8	bon		
7	M	9	RAA	Cortico.	35	2-2-2-2 2	T. Bon	3,10	2,40
8	M	5	RAA	Cortico.	45	2-2-2-2 2-2	T. bon		1,45
9	M	15	RAA	Cortico	56	2-2-2-2 2-2-2-2	Bon	2,65	1,85
10	F	11	PCE	Cortico	28	4-4-4-4	médio-cre	2,85	4,80
11	M	12	RAA	-	87	4,6,8-8 8-8-8-8 8-6-4-2 2-2	T. bon	7,15	2,20

*Les virgules correspondent à des changements de posologie au cours d'une même semaine; les petits traits séparent les semaines de traitement.

III - SERIES DE MALADES TRAITES PAR LA DEXAMETHASONE PERCUTANEE SOUS FORME DE 19 B : 41 cas

- Résultats cliniques :

- Effets sur les articulations :

Chez les enfants atteints de rhumatisme articulaire aigu et traités par la dexaméthasone percutanée (19 B), disparition des douleurs articulaires.

Chez les autres enfants, atteints de rhumatisme articulaire aigu où le plus souvent le 19 B a pris le relai de la prednisolone ou de la méthylprednisolone, on n'observe pas de rebond clinique articulaire. En effet, dans tous les cas, les articulations sont restées souples, non douloureuses.

Le traitement a été tenté sur un enfant atteint de polyarthrite chronique évolutive. Il s'agissait d'une polyarthrite, ayant débuté il y a un an qui, malgré les corticoïdes et l'indométhacine a continué à avoir des arthralgies, surtout au niveau des genoux. En fait,, malgré le traitement, les poussées inflammatoires douloureuses des articulations persistèrent

- Effets sur le coeur :

Quand, au départ, le pouls était normal, on n'observe pas d'une manière générale, de modifications du rythme cardiaque, sauf dans quelques cas, à l'arrêt du médrol, une accélération transitoire. Les quelques cas, où nous avions un pouls rapide au départ, nous avons pu observer tantôt un ralentissement, tantôt un pouls stable, mais jamais une aggravation de la tachycardie.

Sur 41 cas étudiés, 22 avaient un coeur normal à l'auscultation. On n'observe aucune modification, en particulier pas d'apparition de souffle ni systolique ni diastolique, aucune modification des bruits. 19 avaient une atteinte cardiaque : 16 enfants avaient un souffle systolique.

Dans 7 cas, il n'y a aucune modification de l'auscultation, le souffle systolique reste identique, dans 3 cas, on observe une diminution franche de l'intensité du souffle systolique, dans 6 cas une disparition du souffle.

3 enfants avaient un dédoublement du 2eme bruit, dont un avec un souffle systolique associé. On observe dans un cas la disparition d'intensité du souffle systolique.

Dans la plupart des cas, les électrocardiogrammes, normaux au départ ne se sont pas modifiés pendant la durée du traitement. Dans un cas, des signes de péricardite visibles à l'entrée, avant l'administration de la dexaméthasone percutanée disparaissent en cours de traitement.

- Effets sur la température :

Dans 35 cas, la température est restée normale pendant toute la durée du traitement, il n'y a pas eu de rebond thermique post-thérapeutique.

Dans 2 cas, on observe un petit rebond thermique à l'arrêt du médrol quelques jours après le début du traitement par la dexaméthasone percutanée.

Dans 2 cas, on observe un petit train subfébrile entre 37° et 38° pendant toute la durée du traitement.

Dans 2 cas, au début du traitement, à l'arrêt du médrol, apparition d'une angine avec fièvre, résistante aux antibiotiques et qui ne cesse qu'à la reprise du médrol, attestant la rechute du processus inflammatoire.

En résumé, du point de vue clinique : la dexaméthasone percutanée (19 B) a une action très nette dans les rhumatismes inflammatoires aigus, type rhumatisme articulaire aigu, mais par contre l'action sur les rhumatismes inflammatoires chroniques est moins nette.

Sur le coeur, dans un certain nombre de cas, on observe une disparition du souffle cardiaque. D'autre part, on n'a jamais observé la constitution de souffle cardiaque ou d'une atteinte cardiaque.

La température est restée, la plupart du temps, normale, mis à part de rares cas de rebond thermique transitoire à l'arrêt de la corticothérapie orale.

- Effets de la dexaméthasone percutanée (19 B) sur l'haptoglobinémie:

Etude qualitative :

L'haptoglobine a diminuée 33 fois, est restée stable 4 fois, a augmenté 3 fois (parmi ces 3 cas, l'un était un rhumatisme articulaire aigu avec un syndrome biologique très perturbé sur lequel le médrol ne fit guère mieux. Un autre, une polyarthrite chronique évolutive en poussée inflammatoire).

Etude quantitative globale :

La moyenne des résultats des dosages de l'haptoglobine obtenue au jour 0 (1er dosage après le début du traitement), au jour 7, etc.... est la suivante :

Jour :	0	7	14	21	28	35	42	49
Hapto :	2,33	1,99	1,77	1,74	1,76	1,59	1,46	1,29

Cette première approximation nous montre que la chute de l'haptoglobine est effective et régulière.

Etude des séquences :

Parmi les moyennes faites chaque semaine, nous avons fait la distinction entre celles des cas traités par le 19 B et progressivement substitué à une corticothérapie orale et celles qui furent traités d'emblée par le 19 B (mais qui pouvaient avoir reçu une corticothérapie orale dans les semaines précédentes).

Dans les cas de substitution progressive, nous avons le tableau suivant :

Jour	0	7	14	21	
Hapto:	2,35	2,22	1,64	1,25,	moyenne de 6 cas
g/l	2,58	1,87	1,74	-	moyenne de 18 cas
	2,51	1,95	-	-	moyenne de 21 cas

Dans les cas où le traitement a été fait par la dexaméthasone percutanée seule, mais chez des enfants qui avaient déjà eu une corticothérapie par voie orale auparavant, nous avons le tableau suivant:

Jour	0	7	14	21	
Hapto :	1,65	1,60	1,10	0,96	moyenne de 7 cas
g/l	2,00	1,68	1,10	-	moyenne de 11 cas

Dans une troisième étude, nous avons appliqué le 19 B d'emblée alors que les enfants n'avaient jamais reçu de corticoïdes auparavant. Nous avons le tableau suivant :

Jour	0	7	14	21	28	
Hapto :	2,20	1,68	1,43	1,50	1,10	moyenne de 5 cas

En comparant ces trois tableaux, on constate que dans les trois séries, l'haptoglobine diminue progressivement :

Etude à date fixe par rapport au début du traitement :

Dans une autre étude, nous avons comparé les chiffres au jour 0 avec ceux obtenus soit au jour 7, soit au jour 14 etc.... et nous avons calculé la chute en pourcentage entre les deux chiffres. Nous avons les résultats suivants :

Jour 0 : 2,32 Jour 7 : 1,88 - moyenne de 34 cas, chute de 20 %

Jour 0 : 2,26 Jour 14 :1,66 - moyenne de 30 cas, chute de 26,5 %

Jour 0 : 2,38 Jour 21 :1,66 - moyenne de 18 cas, chute de 30 %

Jour 0 : 2,39 Jour 35 :1,43 - moyenne de 14 cas, chute de 40 %

Jour 0 : 2,60 Jour 49 :1,37 - moyenne de 11 cas, chute de 47 %

Jour 0 : 3,10 Jour 70 :1,02 - moyenne de 4 cas, chute de 60 %

Nous voyons donc que la dexaméthasone percutanée a la propriété remarquable de faire chuter régulièrement le taux de l'haptoglobine dans le sang, comme nous le montre le pourcentage de chute entre le début du traitement et les semaines qui suivent.

Enfin, nous avons étudié les effets de l'arrêt du traitement sur l'haptoglobinémie en comparant deux taux d'haptoglobine, celui qui précède et celui qui suit la fin du traitement. Nous avons les résultats suivants :

Avant la fin du traitement	Après la fin du traitement
1,40 g/l	1ère semaine : 1,30 - moy de 26 cas,
	2e semaine : 1,25 - moy. de 26 cas

A la lecture de ces résultats, on peut donc conclure qu'il n'y a pas de rebond post-thérapeutique d'une manière générale et au contraire, il semble que l'effet thérapeutique de la dexaméthasone percutanée (19 B) persiste après l'arrêt du traitement, ce qui correspond probablement au fait qu'il y a encore passage de la dexaméthasone dans la circulation générale à partir du produit qui est encore stocké dans la peau.

- Effets de la dexaméthasone percutanée (19 B) sur le taux du séromucoïde alpha 1 :

Etude qualitative :

Sur les 40 cas étudiés, le taux du séromucoïde alpha 1 diminue 30 fois, reste stable 7 fois (± 0,10 g) et augmente 3 fois.

Etude quantitative globale :

La moyenne générale des résultats des dosages du séromucoïde alpha 1 nous donne les résultats suivants :

Jour	0	7	14	21	28	35	49	70
Séro :	1,09	0,97	0,91	0,87	0,84	0,74	0,74	0,62

Etude des séquences :

L'étude des séquences dans lesquelles les dosages ont été tous faits à une semaine d'intervalle donne lieu à 3 tableaux. Le premier concerne les cas où la substitution méthylprednisolone dexamethasone percutanée a été progressive. Le second concerne les cas où la substitution a été brutale et le troisième, les cas où la dexaméthasone percutanée a été utilisée en dehors de toute corticothérapie orale préalable.

Dans les cas où le 19 B a été précédé par un traitement à la méthylprednisolone, avec substitution progressive, nous avons les rétultats suivants :

Jour	0	7	14	21	
Séro :	1,20	1,16	0,95	0,84	moyenne de 6 cas
g/l	1,15	0,96	0,88	-	moyenne de 18 cas
	1,14	0,97	-	-	moyenne de 21 cas

Dans les cas où le 19 B est administré seul, après substitution brutale à une corticothérapie orale, nous avons les résultats suivants :

Jour	0	7	14	21	
Séro :	0,92	0,88	0,68	0,59	moyenne de 6 cas
g/l	1,08	0,98	0,70	-	moyenne de 9 cas
	1,01	0,91	-	-	moyenne de 13 cas

Dans les cas où le 19 B a été le seul traitement administré ; sans aucune corticothérapie orale préalable :

Jour	0	7	14	21
Séro : g/l	1,15	1,00	0,82	0,50

Là aussi, on observe une chute du taux du séromucoïde alpha 1.

Etude à date fixe par rapport au début du traitement.

L'étude du pourcentage de chute du séromucoïde alpha 1 entre le début du traitement (jour 0) et la 1ere, 2e, 3e semaines etc... donne les résultats suivants :

Jour 0 : 1,09 Jour 7 : 0,44 - moyenne de 34 cas, chute de 13 %

Jour 0 : 1,13 Jour 14 : 0,87 - moyenne de 29 cas, chute de 23 %

Jour 0 : 1,08 Jour 21 : 0,88 - moyenne de 18 cas, chute de 18 %

Jour 0 : 1,03 Jour 35 : 0,73 - moyenne de 13 cas, chute de 29 %

Jour 0 : 1,09 Jour 70 : 0,62 - moyenne de 4 cas, chute de 43 %

Dans cette étude, la chute est moins nette qu'avec l'haptoglobine.

Enfin, l'effet de l'arrêt du traitement sur le séromucoïde alpha 1 nous donne les résultats suivants :

Avant la fin du traitement	Après la fin du traitement
0,72	1ère semaine : 0,75
	2eme semaine : 0,76

Dans les deux cas, le taux est normal et il n'y a pas de rebond post-thérapeutique.

Les dosages du séromucoïde alpha 1 (résultat normal de 0,25 à 0,75 g) et de l'haptoglobine (résultat normal de 0,5 à 1,5 g) se font par des techniques très différentes. Comme d'autre part, ces dosages concernent des fractions différentes des glycoprotéines, la concordance des résultats des deux séries de mesure valorise chacune d'elles.

- Effets de la dexaméthasone percutanée (19 B) sur la vitesse de sédimentation :

Cette étude a porté seulement sur les séquences régulières c'est à dire dans les cas où il y a eu un résultat chaque semaine pendant un nombre variable de 4 à 7 semaines. On a réparti les cas en deux séries, selon qu'il y a eu corticothérapie précédant la dexaméthasone percutanée (19 B) ou 19 B utilisé seul.

Cas avec corticothérapie orale précédant l'emploi du 19 B :

J. 0.	J. 7.	J. 14	J. 21	J. 28	J. 35	J. 42	J. 49	J. 56	
13	13	32	22	18	14	11	14	14	Moy. de 6 cas
12	12	27	26	20	20	15	16	-	Moy. de 10 cas
19	17	29	23	22	23	15	-	-	Moy. de 12 cas
16	17	27	25	22	20	-	-	-	Moy. de 15 cas
15	17	25	23	21	-	-	-	-	Moy. de 17 cas

Cas traités par le 19 B seulement :

J. 0	7	14	21	28	35	
34	22	25	22	16	14	moyenne de 7 cas
31	25	28	26	21	-	moyenne de 9 cas

Les deux tableaux ci-dessus indiquent la moyenne de la V. S. exprimée en mm à la première heure : on voit que lorsqu'on arrête la corticothérapie orale pour utiliser le 19 B , il y a un rebond passager de la V. S. Par contre si le 19 B est utilisé indépendamment de toute corticothérapie orale, la V. S. descend lentement de semaine en semaine pendant la durée du traitement. Ainsi le 19 B utilisé par voie percutanée, se comporte vis à vis de la V. S. d'une manière différente de celle de la cortisone et de ses dérivés utilisés par voie orale. L'effet de l'arrêt du traitement percutané sur la vitesse de sédimentation montre une fois de plus l'absence de rebond post-thérapeutique. Les moyennes des vitesses de sédimentation observées à la première heure sont :

Avant la fin du traitement	1ère semaine après la fin du traitement	2è semaine après la fin du traitement
18 mm	13, 7 mm	10 mm

En conclusion, l'efficacité de la dexaméthasone percutée comme médicament anti-inflammatoire à action générale se trouve démontrée par l'action clinique, par l'action remarquable sur le taux de l'haptoglobine, l'action moins prononcée mais nette sur le taux du séromucoïde alpha 1, l'action faible sur la vitesse de sédimentation, mais sans rebond post-thérapeutique à l'arrêt du traitement.

A titre d'exemple, voici l'observation n°15

Dossier 1295 - BEY... Karl, 6 ans

RAA 1ère crise.

Etat initial :

Rhumatisme articulaire aigu, première crise ayant débuté en décembre 1966, par un épisode fébrile, suivi 15 jours plus tard d'une polyarthrite mobile fébrile. L'enfant est alors hospitalisé d'emblée dans le service le 7 janvier 1967.

Le 19 B est administré à partir du 7 janvier 1967. A cette date :

- taille 1,07 m, poids 17,4 kg
- température subnormale,
- coeur rapide 110/ mn
- auscultation cardiaque : souffle systolique 1 à 2/10 aux 3e et 4e espaces intercostaux gauches,
- arthrite aiguë de la hanche gauche.

Modalités du traitement : Le 19 B est appliqué pendant 56 jours, du 7.1.67 au 4.3.67 à raison de deux ampoules par jour, soit 4 mg de dexaméthasone, pendant 15 jours, associé à 16 mg par jour, puis à 8 mg par jour de Médrol et arrêt du Médrol le 20.1.67 soit 14 jours de médrol au total.

Du 21.1.67 au 3.2.67 soit 14 jours, le 19 B est administré à raison de 3 ampoules par jour (6 mg de dexaméthasone).

Du 3.2.67 au 26.2.67, soit 23 jours, le 19 B est administré à raison de 2 ampoules par jour (4 mg de dexaméthasone).

Evolution prévue : il s'agit d'un traitement d'emblée par le 19 B avec seulement une corticothérapie orale à faible dose pendant 14 jours. On espère agir aussi efficacement que par le traitement classique.

Résultats :

Cliniques : le poids passe de 17,4 à 18,5 kg. La température oscille entre 37 et 38°, le pouls reste un peu accéléré au début du

traitement, à l'arrêt du Médrol tachycardie à 120/mn. pendant quelques jours. Le souffle systolique a disparu.

Biologiques : l'haptoglobine et la vitesse de sédimentation ont chuté régulièrement. Il n'y a pas eu de rebond biologique à l'arrêt du Médrol. Très léger rebond de l'haptoglobine lors de la diminution des doses de 19 B (6 à 4 mg/j). En fin de traitement l'haptoglobine et le test au cétavlon atteignent les taux très bas.

Jour	0	7	14	21	28	35	42	49	56
V.S.	27	8	5	4	5	7	5	6	6
Haptoglobine	2,40	2,20	1,80	1,20	1,45	1,45	0,55	0,45	0,35
Séromucoïde Alpha 1	1,45	1,25	0,95	0,95	1,10	1,00	0,80	0,85	0,75

On doit rapprocher de ces constatations cliniques et biologiques les études de DELAUNAY et de HENRY sur l'action de ces produits sur le granulome inflammatoire expérimental chez l'animal. Celles-ci montrent qu'ils exercent une action anti-inflammatoire, cette action se traduisant par une diminution de la quantité de tissu granulomateux formé et par des modifications de la constitution chimique de la trame granulomateuse, en particulier inhibition de la biosynthèse du collagène et des mucopolysaccharides (comme l'attestent les dosages de la glucosamine et de l'hydroxyproline)(16).

oOo

LES EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT PAR LA DEXAMETHAZONE PERCUTANEE.

1 - Etude de l'action sur l'élimination urinaire des 17 céto et des 17 OH-stéroïdes.

2 - Tolérance clinique générale et cutanée.

I - ETUDE DE L'ACTION SUR L'ELIMINATION URINAIRE DES 17 céto et DES 17 OH STEROIDES

Nous savons qu'un des inconvénients majeurs de la corticothérapie est son pouvoir, plus ou moins marqué suivant les corticoïdes utilisés, de freination hypophysaire, avec la répercussion sur la fonction surrénalienne, qui se traduit par une chute des 17 OH-stéroïdes urinaires.

La dexaméthasone administrée per os ou par voie intraveineuse ou intramusculaire, est celui des corticoïdes qui a le plus grand pouvoir freinateur hypophysaire.

Aussi, dans le cadre de cette étude, avons-nous voulu observer si cet effet fâcheux était le même ou au contraire, avait tendance à augmenter ou à diminuer.

La surveillance du fonctionnement hypophyso-surrénal se fit donc par un dosage, tous les 14 jours, des 17 céto-stéroïdes et des 17 OH-stéroïdes, reflet de l'activité surrénalienne de l'organisme, à titre de contrôle, un dosage de la créatinine a été fait.

Cette étude nous amène à faire quelques remarques : nous savons que si on donne à un malade de la cortisone, de l'hydrocor-

tisone ou de la deltacortisone, on observe, contrairement à ce que l'on attend, une augmentation du taux des 17 hydroxy-stéroïdes urinaires. Ceci est dû au fait que les métabolites urinaires de ces produits donnent la réaction de PORTER et SILBER. Les résultats des dosages, témoins d'une éventuelle freination surrénalienne, sont masqués par l'apport de 17 OH, d'origine exogène, s'ajoutant à ceux provenant de la sécrétion surrénalienne. Par contre, ce phénomène ne s'observe pas avec d'autres dérivés cortisoniques, comme la méthylprednisolone et la triamcinolone où, au contraire, on observe une chute des 17 OH et des 17 céto-stéroïdes, chute surtout nette avec la triamcinolone.

Ces particularités nous ont amenés, chez certains enfants qui arrivaient au Centre avec un traitement à la prednisone, à la remplacer par la méthylprednisolone pendant quelques jours, avant de commencer notre étude par la dexaméthasone percutanée. Ainsi, nous avons des chiffres qui reflétaient uniquement la sécrétion surrénalienne.

Etude des stéroïdes urinaires avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 17 B

- Etude des 17 OH stéroïdes :

La moyenne des dosages des 17 OH-stéroïdes faite tous les 14 jours donne les résultats suivants (chiffres donnés en mg/24 h.)

J. 0	J. 14	J. 28	J. 42	J. 56
3,25	3,14	3,21	3,88	4,60

Cette première approximation nous montre qu'il n'y a pas de chute des 17 OH stéroïdes.

La remontée des 17 OH stéroïdes aux dernières semaines est due au fait que le 17 B est associé au médrol dans un certain nombre de cas et entraîne donc une freination surrénalienne qui est levée lorsque le médrol est arrêté.

Sur 8 cas étudiés, où le 17 B a été employé seul, où il y a eu un dosage au début du traitement et 14 jours plus tard, on constate que le résultat du deuxième dosage est :

4 fois en légère hausse,
2 fois en légère baisse,
2 fois à égalité, si l'on ne tient compte que des variations égale ou supérieure à 0,5 mg de 17 OH.

Pour nous faire une idée plus précise de l'effet du 17 B sur les surrénales, pendant tout le temps de son application, nous avons sélectionné les cas où nous avions plusieurs résultats de dosage de 17 OH , 17 céto et créatinine urinaires, et nous les avons

groupés en fonction de leur date par rapport au début du traitement par le 17 B.

La moyenne des résultats obtenus par les 17 OH (en mg/24 h) est la suivante :

Jour 0	3,85	Jour 14 : 3,75	moyenne de 8 cas
Jour 0	3,65	Jour 28 : 3,75	moyenne de 7 cas
Jour 0	3,74	Jour 42 : 4,50	moyenne de 6 cas
Jour 0	5,00	Jour 56 : 5,20	moyenne de 2 cas

Ce tableau nous permet de constater qu'il n'y a pas de modification des 17 OH stéroïdes sous l'effet du traitement et que en tout cas, les 17 OH stéroïdes n'ont aucune tendance à baisser.

Pour plus de précision, nous avons comparé deux moyennes de dosage : l'un, fait avant la fin du traitement, l'autre, fait une semaine après :

Avant la fin du traitement	Après la fin du traitement
2,84 mg/24 h	3,44 mg/24 h

Donc s'il y a une très légère remontée des 17 OH stéroïdes elle est sans commune mesure avec ce que l'on peut observer avec la corticothérapie orale.

Evidemment, ici aussi, l'étude de chaque cas particulier montre des variations individuelles et par mesure de sécurité et de contrôle, nous avons dosé la créatinine. Nous avons calculé, comme pour les 17 OH stéroïdes, les mêmes moyennes pour pouvoir comparer. Voici les résultats (en g/24 h.)

Jour 0	0,92	Jour 14 : 0,93	moyenne de 8 cas
Jour 0	0,84	Jour 28 : 0,78	moyenne de 7 cas
Jour 0	0,77	Jour 42 : 0,82	moyenne de 6 cas
Jour 0	0,96	Jour 56 : 0,80	moyenne de 2 cas

Ce tableau nous montre la stabilité de l'élimination urinaire de la créatinine, sauf pour la série jour 0 - jour 56, où la créatinine est plus faible au deuxième examen ce qui fait penser que le taux des 17 OH stéroïdes est un peu inférieur à sa valeur réelle, ce qui va dans le sens de notre démonstration.

Evolution des 17 OH stéroïdes sous 17 B en l'absence de toute corticothérapie antérieure.

Jour	OH-Ster. mg/24h	Jour	OH Ster. mg/24 h	Obs. n°
0	3	14	2,9	2
0	3	14	3,4	3
0	2,9	14	4,5	4
0	3,7	14	5,4	5

Nous voyons qu'il n'y a absolument pas de chute des 17 OH stéroïdes.

Par contre, un certain nombre de cas était sous corticothérapie orale avant de commencer le 17 B. Nous allons comparer les résultats des dosages sous méthylprednisolone et ensuite sous dexaméthasone percutanée (17 B) après arrêt de la méthylprednisolone. Voici les résultats :

Sous Méthylprednisolone mg/24 h	Sous 17 B mg/24 h	Obs.
2,3	3	7
3,4	6,4	9
3	3,6	10
1,1	2,3	11
1,5	4,3	12
TOTAL 11,3	19,6	
Moy. 2,26	3,92	

Nous voyons que les 17 OH stéroïdes, diminués sous corticothérapie orale précédant l'emploi du 17 B se sont élevés sous traitement par le 17 B

Etude des 17 céto-stéroïdes urinaires :

Les moyennes des résultats sont les suivantes (mg/24 h)

Jour 0 : 2,64	Jour 14 : 2,55	moyenne de 12 cas
Jour 0 : 2,65	Jour 28 : 2,75	moyenne de 11 cas
Jour 0 : 2,82	Jour 42 : 3,20	moyenne de 10 cas
Jour 0 : 2,90	Jour 56 : 3,30	moyenne de 6 cas.

Donc pas d'action notable sur l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes urinaires.

Etude des stéroïdes urinaires avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 18 C :

Etude des 17 OH stéroïdes :

Sur cinq cas où il y a eu un dosage de 17 OH stéroïdes au début et en cours de l'emploi isolé du 18 C, on constate que le deuxième dosage s'inscrit en légère baisse une fois, en légère hausse une fois et reste à égalité trois fois.

Voici les résultats des dosages des 17 OH et de la créatinine à 14 jours d'intervalle.

17 OH-Stéroïdes

Jour	17 OH-Ster. mg/24 h	Jour	17 OH-Ster. mg/24 h	Obs. n°
0	4,8	7	3,2	1
14	1,6	28	1,6	5
0	1,4	14	1,4	6
7	1,2	21	1,2	8
0	3,2	14	2,1	11

Créatinine

Jour	Créatinine g/ 24 h	Jour	Créatinine g/ 24 h	Obs. n°
0	0, 87	14	0, 61	1
14	1, 08	28	0, 95	5
0	0, 34	14	0, 35	6
7	0, 37	21	0, 35	8
0	1, 46	14	0, 78	11

Ces deux tableaux nous amènent à faire quelques remarques Dans les observations n° 1 et 11, on observe une chute des 17 OH-stéroïdes, cependant cette diminution est associée à une baisse de la créatininurie. Le rapport 17 OH stéroïdes/ créatinine restant constant il n'y a pas de chute si l'on considère ce rapport.

Il était important de savoir si de fortes doses de dexaméthasone percutanée était susceptible de provoquer une freination surrénalo-hypophysaire.

Deux cas ont été traités à dose forte (6 à 8 mg par jour). Nous n'avons pas relevé de diminution notable des 17 OH-stéroïdes. Voici le résumé de ces deux observations.

- Observation n° 1 -

Néphrose lipoïdique sévère chez un enfant de 14 ans, traité par les corticoïdes au long cours. Substitution progressive à la méthylprednisolone de la dexaméthasone percutanée à la dose de 6 mg par jour.

Jour	0	14	28	35	42	49
17 OH mg/24 h	0, 8	1, 6	1, 6	4	3, 6	4, 4

Donc remontée des 17 OH stéroïdes sous dexaméthasone percutanée (18 C).

- Observation n° 2 :

Traitement d'un rhumatisme articulaire aigu en crise aiguë chez un enfant de 12 ans par la dexaméthasone percutanée; après association de solumédrol intramusculaire pendant trois jours, pour

corriger l'effet retardé du 18 C, celui-ci est administré seul tout au long du traitement à raison de 8 mg par jour, puis doses dégressives.

Jour	0	14	21	42	77
17 OH mg/24 h	10	2,1	3,4	3,8	4,8

Le résultat élevé de 10 mg de 17 OH stéroïdes au jour 0 semble indiquer que la méthylprednisolone, lorsqu'elle est utilisée en injections intra-musculaires arrive à passer dans les urines sous forme non métabolisée, donnant alors la réaction de PORTER et SILBER. Le chiffre de 10 mg doit donc être considéré comme la somme des 17 OH stéroïdes endogènes et exogènes dans ce cas particulier. Par la suite, on observe au jour 14, 21, 42, 77 la remontée des 17 OH stéroïdes sous dexaméthasone percutanée (18 C).

Enfin, dans un certain nombre de cas, la dexaméthasone percutanée a été substituée à une corticothérapie orale antérieure, ce qui nous a permis de comparer le taux des 17 OH stéroïdes sous méthylprednisolone et sous dexaméthasone percutanée (18 C). Voici les résultats de deux observations :

Sous méthylprednisolone	Sous dexaméthasone percutanée
0,8 mg/24 h	1,6 mg. /24 h
0,6 mg. /24 h	2,8 mg. /24 h

Ici aussi, nous remarquons que les 17 OH stéroïdes remontent sous dexaméthasone percutanée (18 C).

Etude des 17 céto-stéroïdes :

Jour 0	Jour 7	Jour 14	Jour 21	Obs. n°
2,5	2,2	2	-	1
-	3,5	3,4	3,7	5
0,6	0,4	-	-	6
-	0,7	-	0,2	8

Ces chiffres (en mg/24 h) nous permettent de dire que le 18 C n'a aucune action sur l'élimination urinaire des 17 céto-stéroïdes.

Ainsi de cette étude plus succincte de l'effet de la dexaméthasone percutanée (18 C) sur l'élimination urinaire des stéroïdes nous constatons les faits suivants : la dexaméthasone percutanée n'a pas d'action sur l'élimination urinaire des 17 OH stéroïdes et des 17 céto-stéroïdes.

Etude des stéroïdes urinaires avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 19 B :

Etude des 17 OH stéroïdes :

L'étude des stéroïdes urinaires a été faite, dans presque tous les cas, soit pour vérifier que leur élimination était normale à la fin du traitement par le 19 B soit pour établir une courbe de leur évolution pendant toute la durée du traitement en faisant régulièrement des dosages tous les 14 jours. Les OH stéroïdes ont spécialement retenu l'attention, le dosage de la créatinine servant à titre de contrôle.

La moyenne générale des dosages des 17 OH stéroïdes au jour 0, 14, 28 et 42 est la suivante (chiffres donnés en mg/24 h).

Jour 0	Jour 14	Jour 28	Jour 42
2,73	2,36	2,88	2,73

Cette première approximation nous montre qu'il n'y a pas de chute des 17 OH stéroïdes.

Mais ces chiffres comprennent certains cas où la dexaméthasone percutanée était associée au début à la méthylprednisolone, ce qui explique la légère chute des 17 OH S observée au jour 14.

Nous avons donc étudié les résultats des dosages des 17 OH stéroïdes chez les enfants qui étaient au 19 B seul.

Sur 30 cas, ou il y a eu un dosage des 17 OH stéroïdes au début du traitement et 14 jours plus tard, on constate que le résultat du deuxième dosage s'inscrit 9 fois en légère baisse, 11 fois en légère hausse, 10 fois à égalité si l'on ne tient compte que des variations de 0,5 mg des 17 OH S.

On peut donc dire que ces deux premières études montrent que l'effet du 19 B sur l'élimination urinaire des 17 OH S a été nul.

Les dosages des 17 OH stéroïdes ont été faits régulièrement tout au long du traitement des enfants, en moyenne tous les 14 jours. Ainsi, ceci nous a-t-il permis de nous faire une idée plus précise de l'effet de la dexaméthasone percutanée sur les surrénales pendant tout le temps de son application.

Nous avons groupé les résultats des dosages des 17 OH S en fonction de leur date, par rapport au début du traitement par le 19 B.

La moyenne des résultats obtenus pour les 17 OH S (mg/24 h) est la suivante :

Jour 0 :	2,4	Jour 14 : 2,3	moyenne de 15 cas
Jour 0 :	2,9	Jour 28 : 2,6	moyenne de 8 cas
Jour 0 :	2,8	Jour 35 : 3,2	moyenne de 6 cas
Jour 0 :	3,3	Jour 42 : 2,9	moyenne de 5 cas
Jour14 :	2,2	Jour 28 : 2,4	moyenne de 5 cas

En lisant ces chiffres, on constate qu'il n'y a pratiquement pas de variations du taux des 17 OH S sous l'influence du 19 B et que même une administration prolongée de dexaméthasone percutanée n'entraîne pas de freination hypophysaire surrénalienne.

De même, nous avons fait la moyenne des résultats des dosages des 17 OH S après la fin du traitement par le 19 B. Voici les résultats :

Dernier dosage avant la fin du traitement	1er dosage qui suit la fin du traitement
3,3	3,6

Ces chiffres prouvent bien qu'il n'y a pas de chute des 17 OH S pendant le traitement, car après celui-ci on n'assiste pas à une remontée du taux des 17 OH S comme on devrait le voir s'il y avait freination.

Mais l'étude de chaque cas particulier montre des variations dont une partie est certainement due à la difficulté de recueillir la totalité des urines de 24 heures chez les enfants qui ne sont pas alités en permanence.

Par mesure de contrôle, on a dosé la créatinine dans les urines, exactement dans les mêmes conditions que les 17 OH et les 17 céto-stéroïdes.

Nous avons établi pour la créatinine, exprimée en grammes par 24 heures, les mêmes moyennes que pour les 17 OH stéroïdes. Voici les résultats :

Jour 0 :	0,69	Jour 14 : 0,83	moyenne de 15 cas
Jour 0 :	0,84	Jour 28 : 0,83	moyenne de 8 cas
Jour 0 :	0,72	Jour 35 : 0,7[illegible]	moyenne de 6 cas
Jour 0 :	0,68	Jour 42 : 0,78	moyenne de 5 cas
Jour 14 :	0,76	Jour 28 : 0,73	moyenne de 5 cas.

Nous voyons que la créatinine reste stable et même dans les cas où il y a une petite variation et où l'on pourrait penser que le taux des 17 OH stéroïdes ne correspond pas à la réalité, on s'aperçoit que le rapport 17 OH/créatinine reste identique d'un dosage à l'autre.

On peut se demander si l'effet du 19 B sur la surrénale peut être différent chez un enfant qui vient d'être soumis à une corticothérapie orale prolongée et chez un enfant qui n'a pas reçu de traitement cortisonique.

Chez 11 enfants, nous avons pu étudier l'évolution des 17 OH S sous dexaméthasone percutanée en l'absence de corticothérapie antérieure récente (aucune corticothérapie antérieure ou traitement arrêté depuis plus de trois semaines). Les résultats sont les suivants :

Jour 0	17 OH S	Jour	17 OH S	Obs. n°
14	5,4	28	6,7	2
0	3,?	14	5,8	3
21	3,6	42	2,5	4
0	5,5	35	5,5	5
0	7,9	42	5,9	9
0	4,3	14	5,2	10
0	2,6	28	6,5	17
0	2,5	14	1,8	22
0	2,2	14	2,7	26
14	2,1	35	1,4	29
0	6,2	21	2,7	32
Moy.	4,1		4,2	

Nous avons vu un peu plus haut que sous dexaméthasone percutanée seule et après la fin du traitement, il n'y avait pas de remontée du taux des 17 OH stéroïdes. Par contre, chez certains enfants soumis à une corticothérapie par voie orale avant l'emploi de la dexaméthasone percutanée (19 B) et dont le taux des 17 OH stéroïdes avait chuté, nous avons pu observer une remontée du taux des 17 OH S au début du traitement par le 19 B. Voici les résultats de 11 observations (en mg/24 h.).

	Sous corticothérapie orale	Sous dexaméthasone percutanée
	1,3	2,9
	2,5	5
	1	3,3
	2,2	2,6
	1,3	2,4
	2,4	4,4
	2,3	2,9
	2,9	3,3
	0,6	1,9
	2,7	3,5
	1,4	2,1
Moyenne	1,85	3,1

Nous avons étudié dans quelques cas l'influence de fortes doses de dexaméthasone percutanée sur les stéroïdes urinaires. Huit cas ont été traités par des doses de 6 à 8 mg pendant 14 à 56 jours. Nous n'avons observé aucune chute notable des 17 OH stéroïdes. La moyenne des résultats obtenus aux deux dosages les plus éloignés effectués sous traitement par le 19 B est la suivante : 3,6 mg par 24 heures au premier dosage et 3,1 mg au dernier dosage.

On peut se demander si l'absence de chute n'est pas due au fait que la surrénale est déjà suffisamment freinée par une corticothérapie orale antérieure et que l'élimination urinaire des 17 OH est déjà à son taux le plus bas.

Mais nous avons l'exemple d'un enfant n'ayant pas reçu de corticothérapie orale avant l'utilisation de la dexaméthasone percutanée à forte dose, dont voici l'observation : chorée rhumatismale,

aucun traitement hormonal préalable, traitement par le 19 B : 4 ampoules par jour soit 8 mg /jour pendant 35 jours. Evolution des éliminations urinaires par 24 heures :

Jour	17 céto-stéroïdes	17 OH stéroïdes	Créatinine
0	5,1	5,5	1,14
21	6,2	5,5	0,93
35	5,7	5,5	0,86

Il faut d'ailleurs rappeler ici l'étude faite précédemment qui montrait que les 17 OH stéroïdes, tombés à un bas niveau sous corticothérapie orale, avant l'emploi du 19 B remontaient sous traitement par le 19 B (dexaméthasone percutanée) seul.

Pour conclure, nous citerons une observation assez significative, comparant l'effet des corticoïdes par voie orale et intraveineuse et de la dexaméthasone percutanée (19 B) sur les 17 OH-stéroïdes.

- Observation n° 8 :

Rhumatisme articulaire aigu, première crise traitée lors du premier séjour pendant 10 jours, avant sa sortie prématurée (retirée par sa mère) par soludécadron intraveineux puis méthylprednisolone 60 mg par jour.

Jour	17 céto-Ster.	17 OH S	Créatinine
0	7,2	11,9	0,86
7	1	2,8	0,74

Un mois plus tard, l'enfant est de nouveau hospitalisée dans le service, traitée par 19 B à la dose de 4 ampoules par jour (entre temps aucun traitement corticoïde n'a été fait).

Jour	17 céto-Ster.	17 OH S	Créatinine
0	5,1	7,9	1,04
28	5,5	4,8	0,98
42	4,4	5,9	1,04

On peut discuter une très légère freination hypophysaire en tout cas, sans commune mesure avec la freination observée par la dexaméthasone per os ou intraveineuse.

Etude des 17 céto-stéroïdes urinaires :

Les moyennes des résultats obtenus sont les suivantes sous dexaméthasone percutanée (19 B) :

Jour 0 : 2,1	Jour 14 : 2,2	moyenne de 15 cas
Jour 0 : 2,2	Jour 28 : 2,7	moyenne de 8 cas
Jour 0 : 2,1	Jour 35 : 2,7	moyenne de 6 cas
Jour 0 : 2,2	Jour 42 : 2,3	moyenne de 5 cas
Jour 14 : 1,3	Jour 28 : 2,2	moyenne de 5 cas

De l'ensemble de ces chiffres, on peut conclure à l'absence d'action de la dexaméthasone percutanée sur l'élimination des 17 céto-stéroïdes.

- Conclusion :

Lá dexaméthasone utilisée par voie percutanée sous forme de 17 B, 18 C, 19 B n'exerce aucune influence sur l'évolution de l'élimination urinaire des stéroïdes d'origine surrénalienne, même à la dose de 6 à 8 mg par jour, même en traitement de longue durée.

Cette constatation est tout à fait remarquable compte tenu de ce que l'on sait de l'action freinatrice très puissante de la dexaméthasone, administrée per os sur le fonctionnement hypophyso-surrénal.

II - TOLERANCE CLINIQUE GENERALE ET CUTANEE

Cette nouvelle modalité de corticothérapie générale nous amenait à envisager le problème des effets secondaires fâcheux sous deux aspects :

Quelle serait la tolérance générale ?

Quelle serait la tolérance cutanée ?

- Tolérance générale :

Nous avons vu dans un chapitre distinct l'effet sur les stéroïdes urinaires.

Nous savons que la corticothérapie au long cours a de nombreux inconvénients, tels les accidents digestifs, nerveux, amyotrophiques, l'acné, les vergetures.

L'activité des corticoïdes sur l'équilibre hydro-électrolytique est certainement un des effets métaboliques les plus importants. Cette activité résulte d'une rétention hydro-saline, responsable d'une prise de poids, parfois d'hypertension artérielle, du faciès cortisonique. Aussi, les enfants furent-ils soumis à une surveillance régulière hebdomadaire du poids, de la tension artérielle.

Tolérance cutanée :

L'autre problème était la réaction de la peau au médicament (le principe actif et les excipients).

Nous avons donc particulièrement surveillé d'une part l'état de la peau aux zones d'application à la recherche d'atrophie cutanée, de vergetures surtout, d'autre part, les réactions d'intolérance cutanée.

Etude avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 17 B (12 cas)

Nous savons que le 17 B est composé de dexaméthasone, de nicotate de méthyle, de salicylés et d'un solvant alcoolique.

Sur 12 cas traités, on a observé dans 5 cas un érythème sur la zone d'application apparaissant dans l'heure ou dans les heures qui suivent l'administration du produit et disparaissant en 1 à 2 jours. Cette réaction érythémateuse est un effet normal du nicotate de méthyle sur la peau et n'a présenté aucun inconvénient.

Dans un cas, cette éruption érythémateuse est devenue maculopapuleuse, prenant un aspect urticarien, en particulier, lorsque le médicament était appliqué sur des zones de peau fine.

En ce qui concerne les complications des corticoïdes proprement dites, on n'a observé dans tous les cas ni vergetures, en particulier au lieu d'application, ni acné, ni amyotrophie, ni faciès cortisonique. Bien plus, certains enfants qui, traités par la méthylprednisolone auparavant, avaient un faciès cortisonique, voyaient celui-ci fondre sous 17 B (le médrol étant arrêté).

Etude avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 18 C (11 cas)

Nous savons que le 18 C est composé de dexaméthasone à dose double (2 mg par ampoule de 2 ml), sans nicotate de méthyle et avec réduction des salicylés (ramenés à 5 %).

Dans tous les cas, la tolérance cutanée et générale fut excellente : pas d'éruption érythémateuse, ni crise d'urticaire.

Dans aucun cas, on n'a observé de vergetures, acné, faciès cortisonique, amyotrophie, atrophie cutanée. Bien plus, un faciès cortisonique survenu au cours d'une corticothérapie orale antérieure a nettement diminué sous le traitement par le 18 C.

Dans l'ensemble, le poids est resté stable. Dans trois cas de traitement particulièrement prolongé, nous avons observé une prise de poids un peu exagérée.

Etude avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 19 B (41 cas) :

Nous avons vu que la composition du 19 B est la suivante : dexaméthasone (2 mg pour 2 ml) salicylamide, salicylate de glycol; glycérol, éthanol à 95 %. Celui-ci diffère du 18 C dans lequel il n'y apas de salicylamide, moins de salicylate de glycol. D'autre part, il diffère du 17 B par le fait qu'il n'y a pas de nicotate de méthyle et qu'il y a le double de dexaméthasone.

Les 41 cas traités par le 19 B nous montrent : dans 2 cas, l'apparition d'une légère acné du visage surtout sur le front. Dans 1 cas, quelques vergetures au niveau de la cuisse droite. Par contre, chez un autre enfant, il n'y a pas eu d'aggravation de quelques vergetures de jambes, contractées lors d'une corticothérapie orale antérieure.

Il n'y a eu dans aucun cas de développement de faciès cortisonique, par contre, deux enfants à l'aspect cortisonique avant le traitement ont vu celui-ci nettement diminuer sous 19 B.

Il n'y a pas eu d'amyotrophie localisée.

Au point de vue tolérance cutanée proprement dite, nous avons eu un cas d'intolérance dont voici l'observation :

En octobre 1966, rhumatisme articulaire aigu, première crise chez un enfant de 13 ans. Traité d'abord par la prednisolone, puis le 19 B à raison de 2 ampoules par jour en décembre 1966. Le 8 janvier 1967, soit après 29 jours de traitement, une éruption cutanée de type urticarien, prurigineux est constatée sur la face interne des cuisses, la face externe du bras gauche et la face antérieure du bras droit, obligeant à l'arrêt du traitement. Cette éruption s'est produite sur les bras, lors de l'application du 19 B. Elle est apparue sur les cuisses lorsqu'on l'a appliqué à ce niveau. Elle a duré jusqu'au 20 février 1967. Conjointement, la réaction de GERHARDT fut positive dans les urines pendant tout le temps de l'éruption, puis s'est ensuite négativée.

Dans tous les autres cas, la tolérance cutanée et générale fut excellente. En particulier, pas de troubles nerveux, digestifs et tensionnels.

La prise de poids pour une durée moyenne de 32 jours de traitement a été de 1,80 kg.

- Conclusion :

En ce qui concerne la tolérance générale, elle fut excellente pour les trois produits (17 B, 18 C, 19 B). Seul, avec le 19 B, on rapporte l'apparition de quelques vergetures dans 1 cas et d'acné dans 2 cas.

De toute façon, dans aucun cas, on n'a observé d'amyotrophie, d'atrophie cutanée sur les zones d'application, de faciès cortisonique.

Aucun des accidents digestifs, tensionnels, nerveux des produits cortisoniques n'est survenu.

Toutefois, il faut rappeler l'excellente tolérance pour l'enfant de tous les traitements cortisoniques et le caractère exceptionnel des accidents attribuables aux médicaments cortisoniques, donnés per os, en pédiatrie.

En ce qui concerne la tolérance cutanée, il semble que ce soit avec le 17 B qu'ait été dénombrée le plus d'intolérance cutanée probablement due au nicotate de méthyle, qui est un rubéfiant assez puissant et qui a été supprimé dans les autres présentations. Avec le 18 C, nous avons eu aucun incident. Avec le 19 B; nous avons rapporté un seul incident d'allergie cutanée obligeant à l'arrêt du traitement.

oOo

SYNTHESE

- COMPARAISON ENTRE LA CORTICOTHERAPIE PAR VOIE ORALE ET CELLE PAR VOIE CUTANEE.

La déxaméthasone par voie percutanée a une action générale anti-inflammatoire.

Les trois études successives, faites avec le 17B, le 18C, et le 19B, différentes présentations de la déxaméthasone, administrables par voie percutanée, à la lumière des résultats cliniques et biologiques nous permettent d'affirmer que celle-ci a une action générale anti-inflammatoire.

En effet, nous savons que l'haptoglobine est une glycoprotéine sérique qui est localisé, à l'électrophorèse au niveau des alpha 2 globulines. Nous savons qu'il existe une relation étroite entre les modifications du tissu conjonctif et l'augmentation des glycoprotéines circulantes et nous connaissons le rôle du tissu conjonctif dans les processus inflammatoires généraux, et en particulier dans le rhumatisme articulaire aigu.

Donc, cet effet sur l'haptoglobine, mais aussi sur le séromucoïde alpha 1, le cétavlon, la vitesse de sédimentation sont les meilleurs témoins de l'action anti-inflammatoire générale de la dexaméthasone percutanée. Mais celle-ci offre quelques particularités qui la distingue de la corticothérapie orale, comme nous le montrent les deux observations suivantes :

- Observation n° 40 -

Dans ce rhumatisme articulaire aigu, nous avions prévu un traitement à base de corticothérapie orale selon les normes classiques avec posologie dégressive. Au cours de ce traitement, nous avons fait une coupure de 14 jours pendant laquelle la méthylprednisolone a été remplacée par 2 ampoules de 19 B.

La courbe ci-jointe, montre que pendant le traitement par le 19 B l'haptoglobine a accentué la pente de sa chute, même constatation en ce qui concerne les résultats du test au cétavlon, par contre la vitesse de sédimentation a effectué un rebond. Inversement, à la reprise de la méthylprednisolone, l'haptoglobine remonte en un rebond très net, encore plus net pour le test au cétavlon, tandis que la vitesse de sédimentation diminue.

L'observation n° 16 est aussi très significative.

Il s'agit d'un RAA traité par le médrol, 24 mg par jour, remplacé pendant 14 jours par 2 ampoules de 19 B, puis retour ensuite à 20 mg de médrol. Sous dexaméthasone percutanée (19 B) l'haptoglobine diminue rapidement et progressivement ainsi que le séromucoïde et le cétavlon, tandis que la vitesse de sédimentation amorce un rebond. Par contre, lorsque le 19 B est arrêté pour être remplacé par 20 mg de médrol, on assiste à un rebond du taux de l'haptoglobine qui passe de 1 g/l à 3,65 g/l, puis 4,60 g/l, tandis que la vitesse de sédimentation diminue.

Ces deux observations nous montrent que la dexaméthasone percutanée a une action élective sur l'haptoglobine comme sur le cétavlon, tandis que son action sur la vitesse de sédimentation est beaucoup plus lente, contrairement aux corticoïdes per os.

En définitive, nous ne savons pas pourquoi la déxaméthasone utilisée par voie percutanée a une action remarquable sur l'haptoglobinémie alors qu'elle n'a pas d'action franche sur la vitesse de sédimentation. Mais de toute façon, le point le plus singulier et le plus intéressant de l'étude que nous avons faite est cette discordance entre l'action d'un même médicament suivant qu'il est utilisé par voie orale ou par voie percutanée. En effet, par voie orale, il est bien connu que la déxaméthasone comme tous les produits cortisoniques utilisés à haute dose entraînent une chute très rapide de la vitesse de sédimentation globulaire qui revient à la normale en 2 semaines, notamment au cours des rhumatismes articulaires aigus; au contraire, la déxaméthasone utilisée par voie percutanée n'a pas cette action spectaculaire sur la vitesse de sédimentation, mais conserve cependant une action sur l'haptoglobinémie qui est au moins égale à celle de la corticothérapie orale. Il y a donc là une dissociation dans l'effet d'un médicament en fonction de la voie d'introduction, phénomène d'une très grande portée générale.

Pour expliquer ces faits particuliers, on est réduit aux hypothèses : on peut penser que la déxaméthasone, lors de son passage de la barrière cutanée peut subir des transformations de sa structure, susceptible de modifier son mode d'activité. On peut penser aussi que la lenteur de l'absorption cutanée réalisant une perfusion continue à dose faible de médication cortisonique est la cause d'une différence d'action par rapport à celle obtenue par voie orale. On peut discuter aussi le rôle du passage direct du médicament dans la circulation générale avec arrivée au niveau des tissus, sans avoir

rencontré au préalable la barrière hépatique et les expériences de BUTENANDT et JENSEN, relatées dans notre introduction sont à ce titre particulièrement significatives. Et bien d'autres hypothèses pourraient être encore envisagées, mais ce ne sont que des bases éventuelles de travaux ultérieurs.

Ainsi, de ces constatations faites dans l'étude des états inflammatoires traités par la dexaméthésone percutanée et la comparaison avec le traitement par la voie orale, on peut conclure, du point de vue pratique, que le traitement percutané par la dexaméthasone ne paraît pas être indiqué comme traitement d'attaque. En effet, son action n'est pas suffisamment rapide, lorsque les signes biologiques sont fortement augmentés; en revanche, il peut être conseillé comme traitement de consolidation qui ramène les signes biologiques à la normale, lorsque la phase aigue de la maladie est franchie.

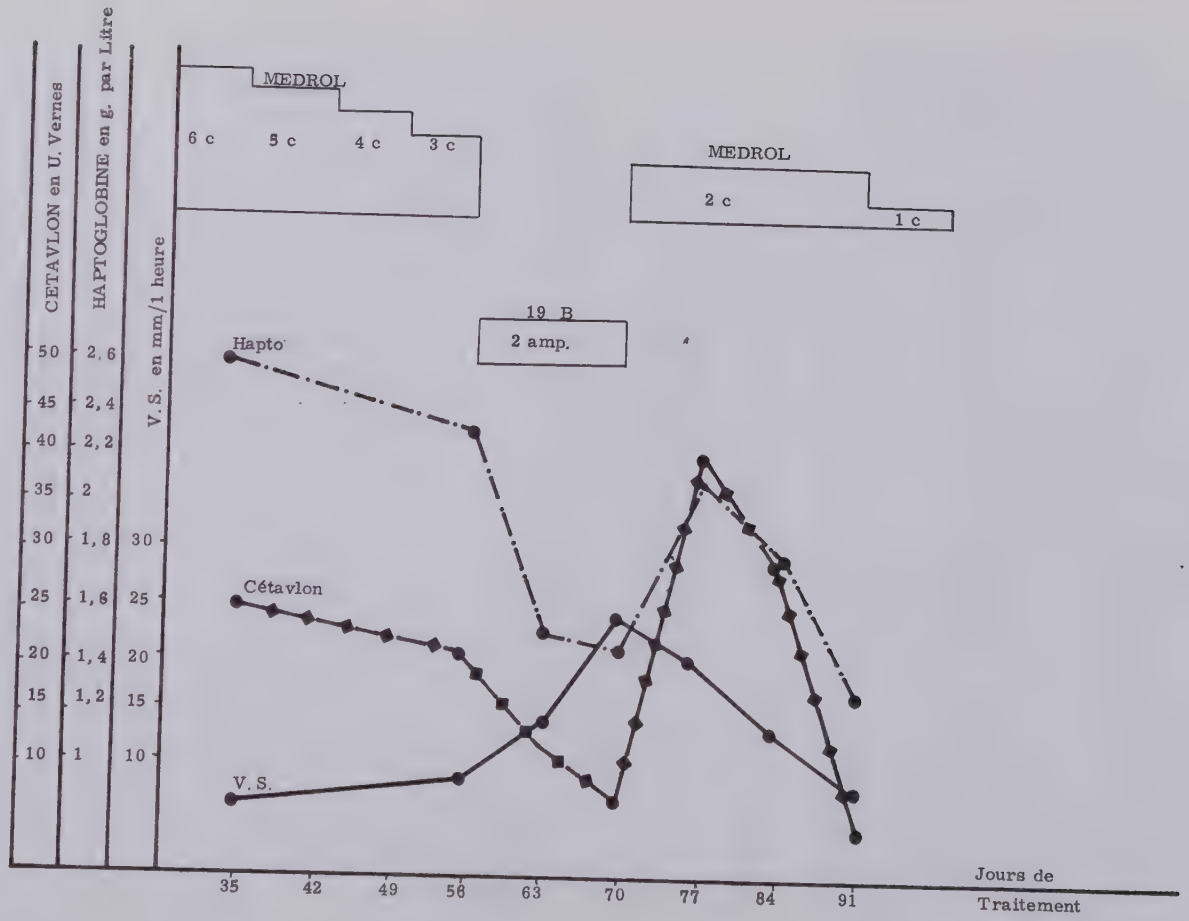
On peut suggérer le schéma thérapeutique suivant, en 3 étapes pour le rhumatisme articulaire aigu :

a) - Corticothérapie orale massive jusqu'à diminution appréciable de la vitesse de sédimentation,

b) - Corticothérapie orale réduite à 50 % et associée à la corticothérapie cutanée, 6 mg par jour de dexaméthasone jusqu'à diminution de l'haptoglobine jusqu'à 2,5 g/l ou au dessous.

c) - Suppression de la corticothérapie orale et lente réduction du traitement percutané jusqu'à diminution de l'haptoglobine inférieure ou égale à 1 g/l et le séromucoïde alpha 1 inférieur ou égal à 0,8 g/l.

oOo


CETAVLON en U. Vernes
HAPTOGLOBINE en g. par Litre
V. S. en mm/1 heure
MEDROL
6 c
5 c
4 c
3 c
MEDROL
2 c
1 c
19 B
2 amp.
Hapto
Cétavlon
V. S.
50
45
40
35
30
25
20
15
10
2, 6
2, 4
2, 2
2
1, 8
1, 6
1, 4
1, 2
1
30
25
20
15
10
35
42
49
56
63
70
77
84
91
Jours de
Traitement

RESUME

Nous avons étudié les possibilités d'une corticothérapie générale en utilisant la voie percutanée.

L'hypothèse de travail était la suivante : il est possible de faire traverser la peau par un grand nombre de substances et on sait que les produits corticoïdes utilisés en dermatologie dans l'application cutanée sont susceptibles d'avoir des effets généraux à titre d'effets secondaires. D'autre part, on sait que l'utilisation d'un solvant volatil est susceptible de favoriser la pénétration cutanée des substances appliquées à la surface de la peau. Enfin, notre attention a été retenue par divers travaux et en particulier ceux du Professeur M. F. JAYLE, indiquant que les produits hormonaux appliqués à la surface de la peau sont susceptibles d'avoir des effets généraux différents en intensité et même en qualité de ceux obtenus par la voie orale ou en injection. Notre étude a été faite au Centre de Cardiorhumatologie Infantile de Nanterre. Elle a concerné 65 observations d'enfants en cours de traitement pour rhumatisme articulaire aigu, polyarthrite chronique évolutive, syndrome inflammatoire post-opératoire à la suite de chirurgie cardiaque et il y a eu aussi quelques cas de syndrome néphrotique.

Le produit utilisé en application sur la peau a été toujours de la déxaméthasone en solution alcoolique, mais nous l'avons utilisé sous 3 formes : l'une associant du nicotate de méthyle dont l'action rubéfiante était sensée améliorer la pénétration cutanée, d'autres ne comportant pas de nicotate de méthyle, mais comportant une concentration double de dexaméthasone, ce qui permettait une plus forte posologie sous un moindre volume de produit appliqué.

La réalité de l'absorption cutanée des produits utilisés a été mise en évidence par deux procédés : la pratique de la réaction de Gerhardt sur les urines et d'autre part, l'étude de la fluorescence cutanée. Cette dernière a permis de fixer les modalités pratiques d'application du médicament; ainsi, il est recommandé d'appliquer le produit après la toilette et d'appliquer les doses sur de grandes

surfaces, car on a pu constater que l'absorption était très lente et très progressive, ce que ne permettait pas de soupçonner la simple observation clinique, étant donné qu'on ne voit plus le produit à la surface de la peau dès que le solvant alcoolique est évaporé.

Les enfants traités ont été l'objet d'une surveillance clinique et biologique rigoureuse et on a pu constater que la dexaméthasone percutanée a une action anti-inflammatoire générale, caractérisée par la disparition des signes cliniques inflammatoires ou leur non réapparition, lorsque le traitement percutané a été substitué à un traitement cortisonique par voie orale. Les études biologiques ont montré une chute très franche et progressive de l'haptoglobinémie, une chute à peu près parallèle du taux du séromucoïde alpha 1, tandis que la vitesse de sédimentation n'était que peu influencée par la thérapeutique percutanée. La dissociation entre l'action de la dexaméthasone percutanée sur l'haptoglobinémie et son absence d'action franche sur la sédimentation globulaire a spécialement retenu notre attention.

On était en droit de redouter que la dexaméthasone percutanée entraîne comme la dexaméthasone par voie orale un freinage hypophysaire et par voie de conséquence un freinage surrénalien avec diminution des 17 OH et des 17 cétostéroïdes urinaires : or, fait extraordinaire, il n'en a rien été. Même à dose considérable (6 à 8 mg par jour), même avec une durée d'application dépassant 1 à 2 mois, il n'a pas été observé de chute des stéroïdes urinaires. Parallèlement on a constaté l'absence de vergetures, l'absence de faciès cushingoïde, l'absence d'accident digestif, hormonal, nerveux et seulement une prise de poids quelquefois un peu excessif.

La tolérance cutanée a été bonne, hormis quelques cas d'intolérance qui peuvent être attribués, soit au nicotate de méthyle, soit à une allergie aux salicylés : cette intolérance n'a jamais eu de conséquences fâcheuses, les troubles cutanés ayant disparu à l'arrêt du traitement.

CONCLUSIONS

L'étude sur la corticothérapie générale obtenue par l'administration percutanée de Dexaméthasone nous permet de tirer les conclusions suivantes :

1 - Les produits hormonaux, et en particulier les stéroïdes, appliqués sur la peau dans un solvant volatil qui favorise la pénétration cutanée, ont des effets généraux différents en intensité et même en qualité de ceux obtenus par la voie orale ou en injection.

2 - La Dexaméthasone en solution alcoolique et salicylée appliquée sur la peau, traverse celle-ci, comme l'attestent la réaction de Gerhardt sur les urines et l'étude de la fluorescence cutanée.

3 - La Dexaméthasone par voie percutanée a une action anti-inflammatoire générale, caractérisée par la disparition des signes cliniques et biologiques inflammatoires. Ces propriétés anti-inflammatoires sont originales et différentes de celles de la Dexaméthasone utilisée par voie orale, puisque on observe une action élective sur l'haptoglobinémie avec une action beaucoup moins nette sur la vitesse de sédimentation.

4 - L'administration de Dexaméthasone percutanée n'entraîne, même à doses fortes, même après de longs traitements, aucun freinage surrénalien, comme le montre l'absence de chute des 17 céto-stéroïdes et des 17 OH stéroïdes urinaires.

5 - D'une manière générale, la tolérance cutanée a été bonne hormis quelques cas d'intolérance au nicotate de méthyle et aux salicylés disparaissant après l'arrêt du traitement.

oOo

Vu le Président de Thèse

Pr. DE SEZE

Vu le Doyen de la Faculté

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - BAKER R. E. et GOLDZIHER J. W.

Simple method for measurement of total urinary steroïd metabolites and its application to study of percutaneous absorption.
Acta Endocrinol. 1961, 38, 276-284

2 - BARA C.

Le blocage de la sécrétion lactée par l'administration percutanée d'oestrogènes.
Thèse Lille 1961, Dac. 31 p. 112 ref.

3 - BARR M.

Percutaneous absorption
J. Pharm. Sci. 1962, 51, 395-409

4 - BEER-GALLAGHER J.

J. Biolo. Chem, 1955, 214, 335

5 - BENSON P. F. and PHARAOH P. O. D.

Begnin Intracranial Hypertension due to adrenal steroïd Therapie,
Guy's hospital reports, 1960, 109, 212

6 - BLANK I. H.

- Percutaneous absorption methods of study and factors which influence absorption.
Journal of occupational medicine, 1960, p. 6-11 (janv.
- Factors which influence water content of stratum corneum
J. Invest. Dermat., 1952, 18, 433-440

7 - BONHOMME J.

L'absorption cutanée des oestrogènes.
Sem. Hop. Paris 1950, 26, 2444-2445

8 - BUTENANDT A., GUNTHER H., TURBA F.

Zur Primären stoffwechselwirkung des Testosterons
Hoppe Seyler's Z Physiol. chem. 1960, 322, 28-37

9 - CHEVALLIER J.

Etude sur la maladie de Bouillaud et de son traitement
Monographie de I. N. H. n°9, 1956

10 - CHEVALLIER J. et DELAVILLE G.

L'élimination des 17 céto-stéroïdes et des 17 OH stéroïdes urinaires au cours de divers types de traitements corticoniques et son évolution dans le RAA après l'arrêt du traitement hormonal.
Revue du Rhumatisme, 1964, 12, 725-729

11 - CHEVALLIER J.

Nouvelle modalité de corticothérapie générale : la voie percutanée.
Revue du Rhumatisme, 1967, 34, 10, 581-587

12 - CHRISTOL-JALBY B., AMSELEM A., DEVALS J.

L'absorption cutanée.
Concours Médical, 1965, 87, 2547-2558

13 - CRONIN E., STOUGHTON R. B.

Percutaneous absorption : regional variation and effects of hydratation and epidermal stripping
Brit. J. Dermat. 1962, 74, 265-272

14 - CYNA Henri

La pénétration cutanée des hormones sexuelles : intérêt de cette notion dans le dépistage dépistage de certaines maladies professionnelles.
Soc. d'édition d'enseignement supérieure, Paris, 1951, 22 p.

15 - DAVID M. H., BOYTON M. W., FERGUSON J. H., ROTHMAN S.

J. Clin. Endocr. 1945, 5, 138

16 - DELAUNAY A., BAZIN S.

Mucopolysaccharides, collagen and non fibrillar proteins in the fields of inflammation.
Intern. Rev. Conn. Tis. Res., 1964, 2, 301

17 - ELLER J. J. et ELLER W. D.

Oestrogenic ointments. Cutaneous effects of topical applications of natural oestrogens with reports of 321 biopsies.
Arch. of Dermat. et Syph. 1949, 59, p. 449

18 - ELLER J. J. and WOLFF S.

Permeability and absorptivity of the skin
Arch. Dermat. and Sy ph. 1939, 40, 900-923

19 - EMMENS S. W.

The inunction of the sex hormones on the skin
Jour. of Endocr. 1951, 2, 3 et 4, 368

20 - FANCONI V. G.

Inhibition of growth in an infant by excessive use of a 1 % hydrocortisone ointment.
Helv. Poediat. acta, 1962, 17, 267

21 - FEINBLATT B. I., ACETO Th., Jr. BECKHORN G. et BRUCK E.

Percutaneous absorption of Hydrocortisone in children
Amer. J. Dis. Child. 1966, 112, 218-224

22 - FITSPATRICK T. B., GRISWOLD H. C. and HICKS J. H.

Sodium retention and oedema from percutaneous absorption of fludrocortisone acetate
J. A. M. A. 1955, 158, 1149-1152

23 - FLEISCHMAJER R.

Lack of systemic hydrocortisone effects after massive and prolonged external application.
J. Invest. Dermat. 1961, 26, 11-16

24 - FRANCK et RAPP

Occlusion topical corticostéroïds and heat in psoriasis
Arch. Dermat. Chicago, 1963, 32, 87

25 - GALIMARD J. E.

Metabolisme du salicylate de sodium
IV - micro dosage clinique
Bull. de la Soc. de Chim. Biol. 1946, 28, 1-3, 152

26 - GILBERT-DREYFUS et FRANCK J. L.

Hormones stéroïdes :application cutanée
Année Médicale Pratique 1952, p. 178

27 - GILL K. A. and BAXTER D. L.

Plasma cortisol suppression by steroïds creams
Archiv. Dermat. 1964, 89, 734-740

28 - GOLDMAN L., COHEN W.

Total body inunction as topical costecosteroïd therapie clinical and investigative studies on 146 patients.
Arch. Dermat. 1962, 85, 266-269

29 - GOLDZIEHER

Absorption transcutanée des oestrogènes
J. A. M. A. 1949, 1156

30 - GRIESEMER R. D.

Biological factors affecting percutaneous absorption
J. Soc. Cosmet. Chem. 1960, 11, 79-85

31 - GUILLOT M. et VALETTE G.

Sur le passage des substances médicamenteuses à travers la peau.
Conférence de la Soc. de Techn. Pharm. 1954, n°9

32 - HADGRAFT J. W., SOMERS G. F.

- Percutaneous absorption
J. Pharmacol. 1956, 8, 625

- The influence of formulation on skin absorption.
J. Mond. Pharm. 1967, 3, 309-320

33 - JAYLE M. F.

Intérêt de la voie percutanée en hormonothérapie
Concours Médical, 1951,73, 1671-1675 (5 mai)

34 - JAYLE M. F., DECOURT J., MAUVAIS JARVIS P. et MICHARD J. P.

Etude comparative du pouvoir inhibiteur des corticostéroïdes de synthèse sur la sécrétion d'ACTH.
Presse Médicale, 1960, 68, 51, 1923-1924

35 - JAYLE M. F., VALLIN Y. et VANDEL S.

Résultats expérimentaux et cliniques obtenus avec les hormones oestrogènes et lutéales appliquées sur la peau.
Bull. de la Soc. de Gynécologie et d'obstétrique de Paris 1950, 2, 4 bis, p. 218-225

36 - JAYLE M. F., VANDEL S. et DESFOSSES B.

Comparaison de l'action biologique de différents oestrogènes administrés par voie sous-cutanée, orale ou transcutanée.
Comptes rendus de séances de la Soc. de Biol., 1965, 159, 3, 579-582

37 - JENSEN E. V.

Métabolic fate of sex hormones in target tissues with regard to tissue specificity
Proceedings 2nd intern. Congresse Endocr. London 1964
Excerpta Medica Found, 1965, 83, 420-433

38 - KATZ M., SHAIKH Z. I.

Percutaneous corticosteroïd absorption corelated to partition coefficient.
Journal of Pharmaceutical Sciences, 1965, 54, 4, 591-594

39 - KIRKETERP M.

Systemic effects of local treatment with fluocinolone acetonide applied under plastic film.
Acta Dermat. Venerol. 1964, 44, 54-62

40 - LEIGHTY-WACK

Endocrinology, 1941, 28, 593

41 - LIVINGOOD C. S., HILDEBRAND J. F., KEY J. S., and SMITH R. W. Jr.

Studies on the percutaneous absorption of fludrocortisone
Arch. Dermat. 1955, 72, 313-327

42 - MALKINSON F. D. and FERGUSON E. H.

Percutaneous absorption of hydrocortisone 4-C 14 in two human subjects.
J. Invest. Dermat. 1955, 25, 281-283

43 - MALKINSON F. D., FERGUSON E. H., WANG M. C.

Percutaneous absorption of Cortisone 4-C 14 through normal human skin.
J. Invest. Dermat. 1957, 28, 211-216

44 - MALKINSON F. D. and KIRSCHENBAUM M. B.

Percutaneous absorption of C 14 labeled triamcinolone acetonide.
Arch. Dermat. 1963, 88, 427-439

45 - MARCH C., KERBEL G.

Adrenal function after application of topical steroïds under occlusive plastic film.
J. A. M. A. 1964, 187, 676-678

46 - Mc KENZIE A. W.

Percutaneous absorption of steroïds
Arch. Dermat. 1962, 86, 611-614

57 - SCOGGINS R. B. and KLIMAN B.

Relative potency of percutaneously absorbed corticosteroïds in the suppression of pituitary adrenal function
J. Invest. Derm. 1965, 45, 347

58 - SCOTT A., KALZ F.

Penetration and distribution of C 14 hydrocortisone in human skin after its topical application
J. Invest. Dermat. 1956, 26, 149-158

59 - SHAPIRO I.

Topical oestrogens : clinical effects and side actions
Journ. Clin. Endocri. 1952, 12, 751-760

60 - SHELLEY W. B. and MELTON F. M.

Factors accelerating the penetration of histamine through normal human skin.
J. Inves. Dermat. 1949, 13, 61-71

61 - SHELMIRE J. B.

Observations on the role of vehicules in percutaneous penetration.
A. M. A. Arch. Derm. 1958, 78, 191-195

62 - SHELMIRE J. B.

Factors determining the skin-drug-vehicule relation ship
A. M. A. Arch. Dermat. 1960, 82, 24-31

63 - SIGUIER F., JAYLE M. F., BERTHAUX

Intérêt du dosage des 17 cétostéroïdes dans certaines asthénies d'allure cryptogénétique. Premiers essais thérapeutiques par l'absorption percutanée d'hormones androgène-corticales.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1950, 66, 514-520

64 - SMITH C. C.

Eosinophilic response after inunction of Hydrocortisone ointment : experiments demonstrating lack of significant absorption and of systemic effects.
Arch. Derm. and Syph. 1953, 68, 50-53

65 - SMITH C. C.

Urinary excretion of 17 cétostéroïds and 17 OH cortico-stéroïds after inunction of hydrocortisone ointment attempts to demonstrate systemic absorption from topically applied hydrocortisone ointment
J. Invest. Dermat. 1955, 25, 67-69

76 - VILA -JATO J. L.

Quelques considérations sur le passage des médicaments à travers la peau.
Medicamenta Espagne, 1963, 15, 229

77 - WASILIEWSKI A.

Therapeutique locale par digitalis
Med. Klin. 1965, 60, 2028

78 - WEPIERRE J.

Perméabilité comparée de l'épiderme et des annexes de la peau.
Bull. Soc. Dermopharmacie, 1965, 25, 3; 22

79 - WINKLER K. (Berlin)

Annales de Dermatologie et Syphiligraphie 1966, 93, 3

80 - WITTEN V. H., SHAPIRO A. J., SILBER R. H.

Attempts to demonstrate absorption of hydrocortisone by new chemical test following inunction into human skin
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1955, 88, 409-421

81 - ZONDEK B.

Folliculine
Klin. Wochensch. 1929, 48, 2229

82 - ZONDEK B.

Cutaneous application of follicular hormone
Lancet 1938, 1, 1107

83 - Absorption of corticosteroïds through the skin
Annotation. Lancet 1966, 1, 306

oOo

TABLE DES MATIERES

	Pages
- INTRODUCTION :	1
- Etude générale sur l'absorption cutanée :...	3
1 - La barrière cutanée et les voies de pénétration :	4
2 - Nature du véhicule et absorption des médicaments :.....	6
3 - Les diverses substances absorbées :..	8
- L'absorption des hormones stéroïdes :.....	11
1 - La pénétration des hormones stéroïdes : rôle des solvants:.....	11
2 - Rôle de la dose dans l'obtention d'une action générale :....	12
3 - Applications :.....	13
4 - Mécanisme d'action :	13
- L'absorption des produits cortisoniques :....	17
1 - Constatations cliniques :.....	17
2 - Constatations biologiques :.....	18
- Les études faites avec les stéroïdes marqués :	20
- Conclusion	25
- OBJET, LIEU, TYPE DE MALADE, MODALITES GENERALES DE NOTRE ETUDE :.....	29
- PREUVES INDIRECTES DE L'ABSORPTION :...	33
1 - La pratique de la réaction de Gerhardt sur les urines :.....	33
2 - Etude de la fluorescence cutanée :.....	35
- Influence du mode d'application :.....	36
- Etude de la fluorescence et de la durée de visibilité en fonction du siège d'application;	37

Pages

- Influence du lavage : 38

3 - Conclusion :..... 39

- ETUDE DE L'EFFICACITE DE LA DEXAMETHASONE PERCUTANEE SUR LES ETATS INFLAMMATOIRES : 41

1 - Série de malades traités par la Dexaméthasone percutanée sous la forme de 17 B : 13 cas :.... 41

- Résultats cliniques : 41

- Effets sur l'haptoglobinémie : 44

- Effets sur le taux du séromucoïde alpha 1 : .. 46

- Effets sur la vitesse de sédimentation :..... 47

- Conclusion, exemple :..... 50

2 - Série de malades traités par la Dexaméthasone percutanée sous la forme de 18 C : 11 cas : ... 53

- Résultats cliniques :..... 53

- Effets sur l'haptoglobinémie :..... 54

- Effets sur le taux du séromucoïde alpha 1 : . 55

- Effets sur la vitesse de sédimentation : 57

- Conclusion, exemple :..... 60

3 - Série de malades traités par la dexaméthasone percutanée sous la forme de 19 B : 41 cas : ... 62

- Résultats cliniques : 62

- Effets sur l'haptoglobinémie :..... 63

- Effets sur le taux du séromucoïde alpha 1 : .. 66

- Effets sur la vitesse de sédimentation : 68

- Conclusion, Exemple :..... 69

- LES EFFETS SECONDAIRES DU TRAITEMENT PAR LA DEXAMETHASONE PERCUTANEE :..... 71

1 - Etude de l'action sur l'élimination urinaire des 17 Céto et des 17 OH stéroïdes : 71

- Etude des stéroïdes urinaires avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 17 B :..... 72

- Etude des stéroïdes urinaires avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 18 C :.... 75

- Etude des stéroïdes urinaires avec la dexaméthasone percutanée sous forme de 19 B : 78

- Conclusion :..... 83

Pages

2 - Tolérance clinique générale et cutanée : 83

- Etude avec la dexaméthasone sous forme de 17 B, 18 C, 19 B :..... 84

- Conclusion : 86

- SYNTHESE :

Comparaison entre la corticothérapie par voie orale et celle par voie cutanée : 87

Tableau : 90

- RESUME : 91

- CONCLUSIONS : 93

- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- TABLE DES MATIERES

oOo

ACEMP